

Wertigkeit der Low-Molecular-Weight-Proteine Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein bei Kindern und Jugendlichen mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Sophie Luise Eberhard
aus Bonn

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Lentze
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Düsing

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.10.2010

Aus der Abteilung für allgemeine Pädiatrie und Poliklinik
am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. M.J. Lentze

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	6
1.2 Nierenfunktionsmessung	7
1.3 Zielsetzung der Untersuchung.....	8
2. Patienten, Material und Methodik	9
2.1 Patienten und Kontrollgruppe	9
2.1.1 Patienten	9
2.1.2 Kontrollgruppe	9
2.2 Material	10
2.2.1 Kreatinin	10
2.2.2 Cystatin C (CC)	10
2.2.3 Beta-2-Mikroglobulin (B2MG)	11
2.2.4 Beta-Trace Protein (BTP)	11
2.3 Methoden	12
2.3.1 Kreatinin und Kreatininclearance.....	12
2.3.2 Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin, Beta-Trace Protein	12
2.4 Statistische Analyseverfahren	13
3. Ergebnisse.....	15
3.1 Normwertbestimmung	15
3.1.1 Cystatin C.....	15
3.1.2 Beta-2-Mikroglobulin	17
3.1.3 Beta-Trace Protein	19
3.2 Veränderung von Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein in unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.....	23
3.2.1 Chronische Niereninsuffizienz IV° und V°	23
3.2.2 Chronische Niereninsuffizienz III°.....	25
3.2.3 Chronische Niereninsuffizienz II°.....	26
3.2.4 Glomeruläre Filtrationsrate höher als 90 ml/min/1,73m ²	28
3.2.5 Vergleich der normierten Erhöhungen der Serumkonzentrationen der LMW-Proteine in unterschiedlichen Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz.	30
3.3 Veränderung von Kreatinin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein bei verschiedenen Nierenerkrankungen.....	32

3.3.1	Einnierigkeit.....	33
3.3.2	Glomerulonephritis (GN)	37
3.3.3	Mikro- und Makrohämaturie.....	39
3.3.4	Nephrotisches Syndrom (NS).....	40
3.3.5	Nierenzysten	42
3.3.6	Proteinurie	44
3.3.7	Stenose der ableitenden Harnwege	45
3.3.8	Vesiko-ureteraler Reflux (VUR)	49
3.4	Veränderung von Kreatinin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein im Verlauf einer Krankheit am Beispiel einzelner Probanden	53
3.4.4	Patient mit beidseitiger Nierenhypoplasie	53
3.4.1	Patient mit Nierentransplantation	55
3.4.2	Patient mit nephrotischem Syndrom.....	56
3.4.3	Patient mit polyzystischer Nierenerkrankung.....	57
3.5	Korrelationen zwischen der Konzentration der Low-Molecular-Weight- Proteine und extrarenalen Parametern	58
3.5.1	Cystatin C.....	59
3.1.1.1	Alter 59	
3.5.1.2	Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht.....	61
3.5.1.3	Elektrolyte, Harnstoff, CRP.....	62
3.5.2	Beta-2-Mikroglobulin	63
3.5.2.1	Alter 63	
3.5.2.2	Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht.....	65
3.5.2.3	Elektrolyte, Harnstoff, CRP.....	66
3.5.3	Beta-Trace Protein	67
3.5.3.2	Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht.....	69
3.5.3.3	Elektrolyte, Harnstoff, CRP.....	70
4.	Diskussion	71
5.	Zusammenfassung	86
6.	Anhang.....	88
7.	Literaturverzeichnis	89
8.	Danksagung	99
9.	Lebenslauf	100

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
B2MG	Beta-2-Mikroglobulin
BMI	Body-mass-index
BTP	Beta-Trace Protein
Ca	Kalzium
CC	Cystatin C
Cl	Chlorid
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
Da	Dalton
dl	Deziliter
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
ICD	International Classification of Diseases
incl.	inclusive
K	Kalium
l	Liter
LMW	Low-Molecular-Weight MHC Major Histocompatibility Complex
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minute
Na	Natrium
NS	Nephrotisches Syndrom
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
ROC	receiver operating characteristic
^{99m} Tc-DTPA	metastabiles Isotop ⁹⁹ Technetium Diäthylen-triamin-penta-Essigsäure
VUR	vesiko-ureteraler Reflux
χ^2	Chi-Quadrat

1. Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Eine irreversible Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von normalerweise $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ auf weniger als $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bezeichnet man in Deutschland als chronische Niereninsuffizienz (CNI) (Schärer und Müller-Wiefel, 1997). Eine GFR von $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$, also um die Hälfte reduziert, tritt auf, wenn bereits drei Viertel der Nephrone der Niere zerstört sind; die Niere ist also in der Lage, einen gewissen Verlust an Funktion selbst auszugleichen (Wassner und Baum, 1999). Die Geschwindigkeit, mit der die GFR im Verlauf einer Erkrankung abnimmt, ist je nach Art und Schweregrad der Grundkrankheit unterschiedlich.

Die CNI wird nach der „International Classification of Diseases“ (ICD) in fünf Stadien unterteilt, die sich auf die Höhe der GFR beziehen. In Stadium I liegt eine Nierenschädigung vor, die GFR liegt mit $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ oder höher aber noch im Normalbereich. In Stadium II ist die GFR auf $60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ gesunken, in Stadium III auf $30-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$, in Stadium IV auf $15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Stadium V beschreibt eine CNI mit einer GFR unter $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, die im ICD als dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz bezeichnet wird [ICD: N18.-].

Das Terminalstadium der CNI mit einer GFR von $3-15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, der Zustand, in dem der Patient dialysepflichtig wird, erreichen pro Jahr ca. 5 von 1 Mio. Kinder unter 15 Jahren (Pistor, 1985; Broyer, 1993). Im Jahr 2005 betrug die Inzidenz 8,3 von 1 Mio. Kindern unter 15 Jahren, es wurden 86 Nierentransplantationen durchgeführt (quasi-niere Bericht, 2005).

Die häufigsten Ursachen für CNI bei Kindern sind obstruktive Uropathien, Nierenhypo- und -dysplasien, Pyelonephritiden und Glomerulopathien. Außerdem spielen zystische Nierenerkrankungen und andere hereditäre Nephropathien eine Rolle (Schärer, 1993).

Die erworbenen Glomerulopathien frühzeitig zu erkennen bereitet ein Problem. Die Symptome, die mit einer beginnenden CNI einhergehen, sind unspezifisch und werden gerade bei Kindern oft fehlgedeutet: Müdigkeit, Blässe, Erbrechen, Infektionen, verzögertes Wachstum/Gedeihen.

Der Zeitverlust bis zur Diagnosestellung und folgenden Einleitung einer effizienten Therapie die eine der wichtigsten Einflussgrößen für die Prognose der Entwicklung der Nierenfunktion (Winberg, 1982). Um die Diagnose der CNI zu sichern, muss die Nierenfunktion gemessen werden. Außerdem ist es wichtig, den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen: Zum einen sollte bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion schnell gehandelt, zum anderen der Erfolg einer Therapie kontrolliert werden.

1.2 Nierenfunktionsmessung

Zur Nierenfunktionsmessung stehen exakte Clearance-Verfahren zur Verfügung. Die exogene Inulin-Clearance ist sehr aufwändig und besonders für Kinder unangenehm in der Durchführung: Zunächst muss Inulin über die Vene injiziert werden. Im Folgenden mehrmals zu festgelegten Zeitpunkten die Inulin-Serumkonzentration bestimmt werden. Die ^{51}Cr -EDTA-Clearance arbeitet mit radioaktiver Strahlung. Deren Strahlenbelastung ist vergleichbar mit einem Röntgen-Ausscheidungsurogramm. Trotzdem wird im klinischen Alltag versucht, diese Methode zu umgehen, um gerade Kinder so wenig Strahlung wie möglich auszusetzen.

Darum bedient sich die Praxis der endogenen Kreatininclearance, um die Nierenfunktion eines Patienten zu berechnen oder abzuschätzen. Um die Untersuchung verallgemeinerbar zu machen, bezieht man die Clearance auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche, in der Annahme, dass die Anzahl der Glomeruli zur Körperoberfläche proportional ist (Akaoka, 1994).

Eine optimale Nierenfunktions-Ermittlung erhält man durch die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) eines Stoffes, der allein über die Niere ausgeschieden wird: im Glomerulum filtriert, aber nicht in den Tubuli sezerniert oder resorbiert (Perrone, 1992). Kreatinin wird zum großen Teil durch Filtration aus dem Körper eliminiert. Jedoch steigt vor allem bei zunehmender Serum-Konzentration des Proteins der Anteil, der tubulär sezerniert wird. Das führt dazu, dass vor allem geringgradige Einschränkungen der GFR durch das tubuläre System abgepuffert werden, somit also eine leichte Nierenfunktionsminderung mit Hilfe der Kreatininclearance-Berechnung nicht entdeckt wird.

Bei der Nierenfunktionsmessung im Kindesalter muss außerdem besonders berücksichtigt werden, dass Kreatinin von Muskelzellen freigesetzt wird (Perrone, 1992): Das Verhältnis von Muskelmasse zu Körperlänge steigt mit dem Wachstum (Schwartz, 1987; Morris, 1982). Auch sollte nach der Pubertät das Geschlecht mit in die Berechnungen einbezogen werden (Bökenkamp, 1998).

1.3 Zielsetzung der Untersuchung

Die nicht-invasiven Messmethoden der GFR, die derzeit im klinischen Alltag verwendet werden, sind noch nicht optimal. Deshalb wird die Suche nach einem Laborparameter mit höherer Sensitivität als der des Kreatinin fortgesetzt.

In den vergangenen Jahren wurden die Low-Molecular-Weight-Proteine (LMW-Proteine) Cystatin C (CC), Beta-2-Mikroglobulin (B2MG) und Beta-Trace Protein (BTP) als mögliche Nachfolger für Kreatinin näher ins Auge gefasst (Filler, 1997; Huber, 2005; Star, 2002; Rule, 2002; Steffes, 2006).

In einem ersten Schritt soll die Abhängigkeit der drei neuen Laborparameter von Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Geschlecht der Kinder geprüft werden. Außerdem werden die Beziehungen der LMW-Proteine zu Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium sowie zu anorganischen Phosphaten untersucht.

Danach sollen in dieser Arbeit Normwerte für Konzentrationen von CC, B2MG und BTP im Serum von Kindern bestimmt werden.

Des weiteren stellt sich die Frage, ob sich die Serumkonzentration der LMW-Proteine bei verschiedenen Nierenerkrankungen unterschiedlich entwickelt.

Außerdem sollen an Beispielen die Veränderungen und Anpassungen der Serumkonzentrationen im Verlauf einer Krankheit beschrieben werden.

Zum Schluss wird die Entwicklung der Konzentrationen der drei LMW-Proteine und Kreatinin in den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz dargestellt. Hieraus kann dann ersichtlich werden, ob und wie sich die Laborparameter in unterschiedlichen Stadien der CNI in ihrer Sensitivität schon bei kleinen Veränderungen der Nierenfunktion signifikant voneinander unterscheiden.

2. Patienten, Material und Methodik

2.1 Patienten und Kontrollgruppe

2.1.1 Patienten

Bei 321 Patienten der Nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Bonn wurden im Zeitraum von 2002 bis 2007 im Rahmen der diagnostischen Blutuntersuchung als Nierenfunktionsparameter neben Kreatinin auch Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein bestimmt.

Die Kinder und Jugendlichen hatten ein durchschnittliches Alter von $6,91 \pm 5,11$ Jahren (0,03 bis 19,42 Jahre). Es wurden 130 weibliche und 191 männliche Patienten mit in die Studie einbezogen.

Das Krankheitsspektrum umfasst Glomerulonephritis (18), Nierentransplantation (4), Nephrotisches Syndrom (19), (funktionelle) Einnierigkeit (60), Nierenzysten (14, davon 3 Patienten mit Zystennieren), Stenosen der ableitenden Harnwege (44), Vesikoureteraler Reflux (31), akuter oder durchgemachter Harnwegsinfekten bzw. Cystitis (17), Mikro-/ Makrohämaturie (22), Proteinurie (20), Hypertonus (10), sonstige Nierenfunktions einschränkung (35) und andere Erkrankungen der ableitenden Harnwege (z.B. Urolithiasis, et al.).

2.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden Daten von 111 Patienten (55 weiblich und 56 männlich) mit einem durchschnittlichen Alter von $6,40 \pm 5,08$ Jahren bestimmt (min. Alter 0,03 Jahre; max. Alter 18 Jahre).

Sie stellten sich im Zeitraum von Januar 2002 bis August 2006 in der Nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Bonn vor. Es konnte jedoch eine Nierenerkrankung ausgeschlossen werden. Im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme wurden hier Kreatinin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein bestimmt.

50 Patienten (44,6 %) der Kontrollgruppe waren Patienten der Stoffwechselambulanz der Universitätskinderklinik. Das diagnostische Spektrum umfasste Phenylketonurie

(52%), Ornithintranscarbamylasemangel, Citrullinämie, MCAD-Mangel, Galaktosämie, Biotinidasemangel, G6PD-Mangel.

Die Probanden wurden im Sinne des Informed Consent über die Verwendung ihrer Laborparameter und eine mögliche Studienteilnahme aufgeklärt.

Um eine ausreichende Fallzahl junger Patienten kleiner als 1 Jahr, sowie 1 bis 3 Jahre einschließen zu können wurden zudem im Zeitraum von einem Monat bei jeder diagnostischen Blutentnahme von stationär geführten nicht nierenkranken Patienten der Universitätskinderklinik Bonn im entsprechenden Alter die drei zusätzlichen Nierenparameter bestimmt.

2.2 Material

2.2.1 Kreatinin

Kreatinin ist das Abbauprodukt und die Ausscheidungsform des in Muskelzellen wirkenden Kreatins. Je nach Muskelmasse und Aktivität unterscheidet sich also Menge an im Serum befindlichem Kreatinin (Perrone, 1992). Daher ist es bei Kindern physiologisch, dass die Kreatininkonzentration im Serum mit dem Wachstum ansteigt (Schwartz, 1987; Morris, 1982). Auch bei Fleischverzehr steigt die Kreatininkonzentration im Serum an. Es wird beinahe vollständig glomerulär filtriert und, vor allem bei intakter Nierenfunktion, kaum tubulär sezerniert. Jedoch werden bei größeren Ansammlungen von Kreatinin im Blut (wie bei Niereninsuffizienz) im Darm vermutlich bakterielle Kreatininasen angeregt, die sich am Abbau und der Ausscheidung des Kreatinins beteiligen (Dunn, 1997). Somit steigt bei zunehmender Niereninsuffizienz die Ungenauigkeit dieses endogenen Funktionsparameters.

2.2.2 Cystatin C (CC)

CC ist ein basisches Protein, das von allen kernhaltigen Zellen synthetisiert wird (Abrahamson, 1990). Der Cysteinproteaseinhibitor aus 120 Aminosäuren hat ein Molekulargewicht von ungefähr 13 kDa (13343 Da) (Olafsson, 1995). Somit ist die Niere in der

Lage, es frei glomerulär zu filtrieren (Tenstad, 1996). CC wird nicht sezerniert. Im Tubulus wird es reabsorbiert und in den Tubuluszellen metabolisiert, so dass kein intaktes CC wieder in den Körper gelangt (Grubb, 1992).

Alle kernhaltigen Zellen des Körpers produzieren CC und setzen es frei. Es wird angenommen, dass die Anzahl der Glomeruli der Niere mit der Körperoberfläche proportional anwächst (Akaoka, 1994). Es wurde bisher in mehreren Studien belegt, dass sich der Cystatin C-Spiegel im Serum ab dem 1. Lebensjahr unabhängig zu Alter und Größe eines Patienten verhält (Finney, 2000; Randers, 1999; Bökenkamp, 1998).

2.2.3 Beta-2-Mikroglobulin (B2MG)

B2MG ist ein globuläres Peptid aus 100 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 11800 Da. Es ist ein Baustein des so genannten MHC-Komplexes (Major Histocompatibility Complex) und befindet sich auf der Oberfläche von kernhaltigen Zellen, vor allem auf Lymphozyten und Monozyten (Forman, 1982). Beim Zellabbau zerfällt der Komplex und das B2MG wird freigesetzt. Daher steigt bei Erkrankungen mit hohem Zellumsatz (v.a. maligne Erkrankungen wie Karzinome oder Leukämien) die Serumkonzentration des Peptids.

B2MG wird zu 90 % von der Niere filtriert und dann zu 99,9% im Tubulus reabsorbiert und hier abgebaut. Bei eingeschränkter Nierenfiltration steigt seine Serumkonzentration an (Maack, 1979).

2.2.4 Beta-Trace Protein (BTP)

BTP wird vorwiegend in den Leptomeningen, aber auch im Plexus choroideus gebildet. Es wird auch als Prostaglandin-D-Synthase bezeichnet. Es ist ein LMW- Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 20000 bis 26000 Da. Es wurde zunächst im Liquor nachgewiesen. In den Anfängen wurde seine Anwesenheit genutzt, um eine Liquorrhoe zu diagnostizieren. Später ist BTP auch aus Serum isoliert worden: Per Diffusion gelangt es aus dem ZNS ins Blut. Auch wenn hier die Konzentrationen geringer sind als die im Liquor, zeigen sie sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als erhöht (Melagos, 1999).

Mit Hilfe von ^{125}I -markiertem BTP konnten Olsson et al. zeigen, dass die Halbwertszeit dieses LMW-Proteins etwa eine Stunde beträgt bevor es praktisch komplett über die Nieren ausgeschieden wird (Olsson, 1973).

2.3 Methoden

2.3.1 Kreatinin und Kreatininclearance

Die Serumkonzentration von Kreatinin wurde mithilfe des Kreatinin Flex ® Reagenzkassette (DADE Behring, Marburg, Deutschland) bestimmt.

Eine invasive Methode zur Messung und Kontrolle der Nierenfunktion ist belastend für den Patienten. Die Bestimmung einer endogenen Clearance bereitet gerade bei Kindern Schwierigkeiten und birgt eine hohe Fehlerquelle, da hierzu über einen längeren Zeitraum Urin gesammelt werden muss. Deshalb wird an der Universitätskinderklinik Bonn die vereinfachte Schätzung der Kreatininclearance nach Schwartz durchgeführt, da diese unabhängig vom Urin (Sammelmenge, Kreatininkonzentration) bestimmt werden kann. Zur Berechnung der Kreatininclearance nach Schwartz sind nur eine Serum-Kreatinin-Bestimmung und die Messung der Körperlänge nötig. Die Konstante k drückt den Proportionalitätsfaktor zwischen Körperlänge und Muskelmasse aus.

$$\text{GFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = k * \text{Körperlänge [cm]} / \text{Serumkreatininkonzentration [mg/dl]}$$

mit $k = 0,55$ für Mädchen, sowie für Jungen vor der Pubertät

und $k = 0,70$ für Jungen in der Pubertät.

2.3.2 Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin, Beta-Trace Protein

Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein wurden mithilfe der Particle-enhanced Immunonephelometry (DADE Behring, Marburg, Deutschland) bestimmt.

Außerdem wurden Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid), anorganische Phosphate, Harnstoff und CRP bestimmt (QuikLYTE ®, DADE Behring, Marburg, Deutschland).

2.4 Statistische Analyseverfahren

Die Statistische Analyse wurde mit SPSS 14.0 - 17.0 durchgeführt.

Zur Korrelationsbestimmung wird die Rangkorrelation nach Spearman eingesetzt, als Maß für die Stärke eines monotonen, nicht unbedingt linearen Zusammenhangs.

Die Normwertbestimmung erfolgte durch Bestimmung der 2,5. bzw. 97,5. Perzentile der jeweiligen Konzentration bei Probanden der Kontrollgruppe.

Der Chi-Quadrat-Test dient zum Nachweis der Existenz von Häufigkeitsunterschieden und Zusammenhängen zwischen nominal skalierten Merkmalen. Die Stärke dieser Beziehungen zueinander werden mit dem Cramers V Index berechnet, der Werte zwischen 0 (keine Zusammenhang) und 1 (perfekter Zusammenhang) annehmen kann.

Um die Güte der einzelnen Laborparameter mit der nach Schwartz errechneten GFR vergleichen zu können, werden „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)–Kurven erstellt. Diese Analyse setzt Sensitivität und Spezifität einer Methode in einem Koordinatensystem in Beziehung zueinander. Die Größe der Fläche unter der resultierenden Kurve (AUC) beschreibt das Maß der Güte der Methode. Ideal ist eine Fläche von 1, während eine Fläche von 0,5 und kleiner einen rein zufälligen Zusammenhang zwischen Parameter und Krankheit beschreibt.

Der Mann-Whitney-U-Test testet die Verteilung der Rangzahlen zweier unverbundener Stichproben.

Zum direkten Vergleich der Erhöhungen der Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP in unterschiedlichen Stadien der CNI werden zunächst die Konzentrationen normiert. Hierbei wird der obere Normwert als 1 festgelegt, der untere als 0.

Im Folgenden wird die Verteilung der Werte in Box-and-Whiskers-Plots graphisch dargestellt. Jede Box repräsentiert hierbei die 50% einer Stichprobe und die zwischen der 25. und der 75. Perzentile liegen. Die von der Box ausgehenden Striche über und unter der Box („Whiskers“) kennzeichnen den größten und den kleinsten Wert der Stichprobe,

der nicht als extremer Wert oder als Ausreißer klassifiziert wird. Ausreißer nach oben sind dadurch gekennzeichnet, dass ihr Abstand zur 75 %-Perzentile größer ist als das 1,5-fache der Box (Abstand zwischen der 25 %- und der 75 %-Perzentile), Ausreißer nach unten entsprechend zur 25 %-Perzentile. Bei Extremwerten differiert der Abstand jeweils um mehr als das Dreifache.

3. Ergebnisse

3.1 Normwertbestimmung

Zur Normwertbestimmung wurden die 2,5 sowie die 97,5 Perzentile der Verteilung der Konzentrationen der LMW-Proteine in der Kontrollgruppe berechnet. Es wurde in der Analyse von Cystatin C und Beta-2-Mikroglobulin zwischen den bis Dreijährigen und den ab drei Jahre alten Probanden unterschieden (s. 3.5). Für die Bestimmung der Normwerte für Beta-Trace-Protein wurde die Gruppe der Probanden in drei Untergruppen unterteilt: Säuglinge bis ein Jahr, Kleinkinder von 1 bis 6 Jahren und Probanden ab 6 Jahren.

3.1.1 Cystatin C

In die Bestimmung der Normwerte wurden die Daten von 35 Kindern < 3 Jahren in der 1. Gruppe und 71 Kindern \geq 3 Jahren in der 2. Gruppe einbezogen.

Der Mittelwert der CC-Konzentration der 1. Gruppe liegt bei $0,881 \pm 0,297$ mg/l, das Minimum bei 0,47 mg/l, das Maximum bei 1,67 mg/l.

Der Mittelwert der 2. Gruppe liegt bei $0,828 \pm 0,139$ mg/l, der kleinste Wert bei 0,41 mg/l, der größte bei 1,10 mg/l.

Für Kinder bis drei Jahre ergeben sich Normwertbereiche für CC von 0,47 bis 1,67 mg/l. Ab einem Alter von drei Jahren liegt die 2,5. Perzentile bei 0,47, die 97,5. bei 1,08 mg/l (Tab. 1, Abb. 1+ 2).

Cystatin C	2,5. Perzentile	97,5. Perzentile
0 bis < 3 Jahre	0,47 mg/l	1,67 mg/l
\geq 3 Jahre	0,47 mg/l	1,08 mg/l

Tabelle 1: Normwertbestimmung: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Cystatin C bei Probanden der Kontrollgruppe mit < 3 Jahren ($n = 35$) bzw. \geq 3 Jahren ($n = 71$).

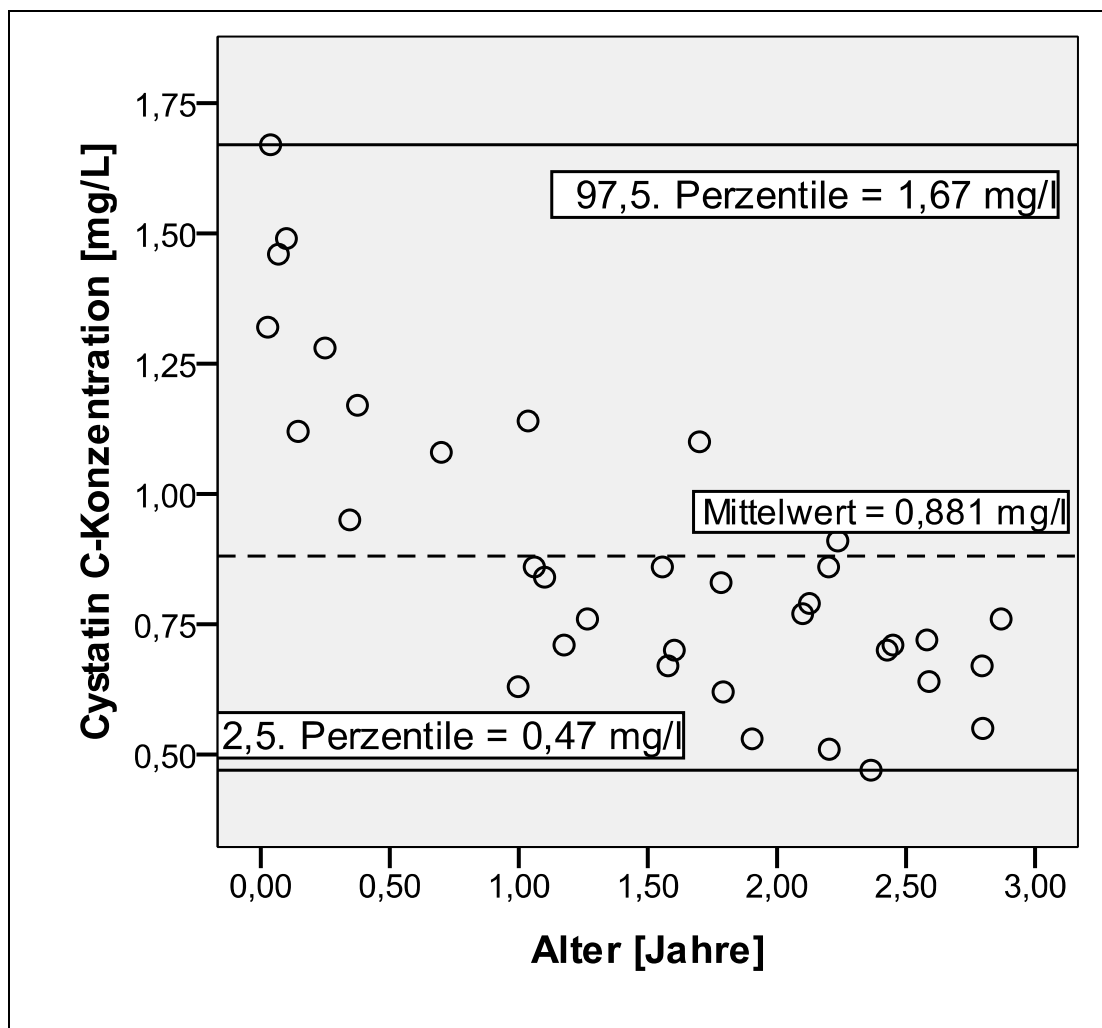


Abbildung 1: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Cystatin C bei Probanden der Kontrollgruppe bis drei Jahren ($n = 35$).

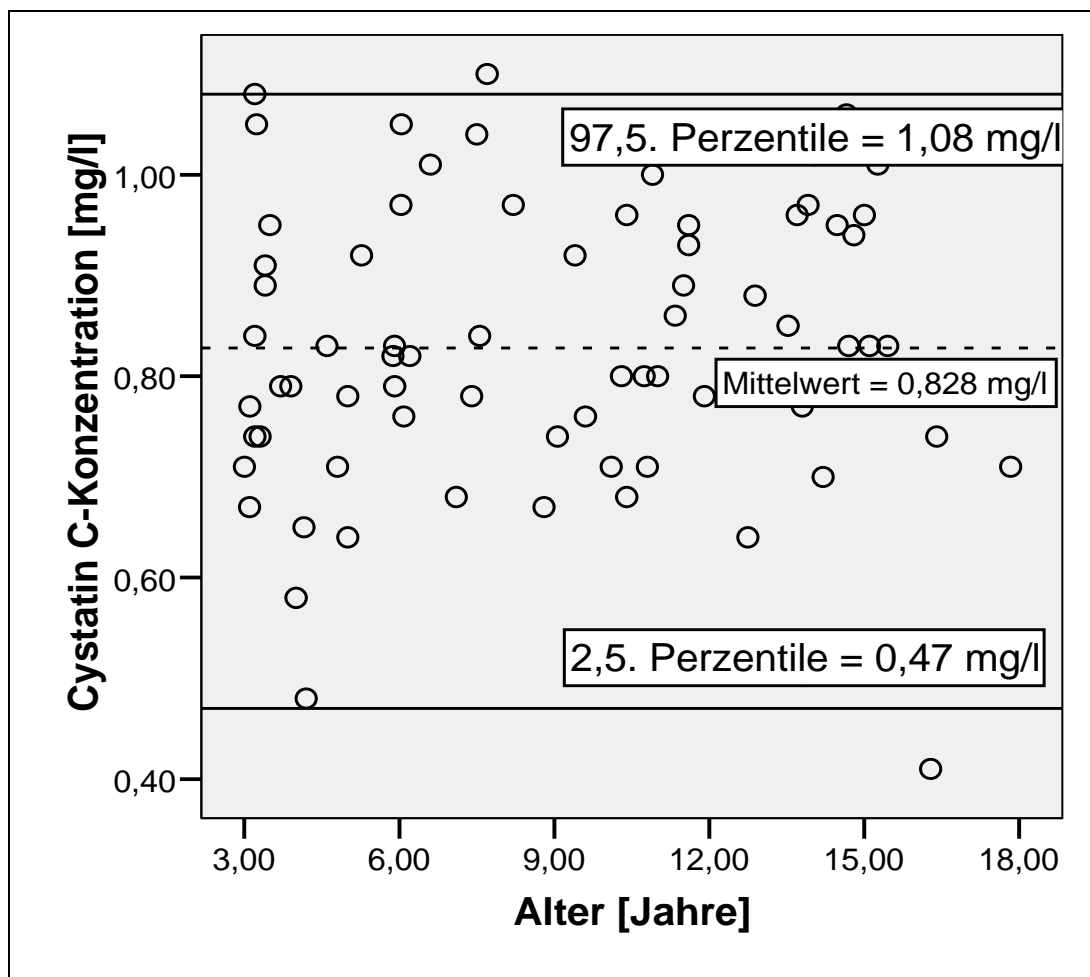


Abbildung 2: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Cystatin C bei Probanden der Kontrollgruppe ab dem 4. Lebensjahr ($n = 71$).

3.1.2 Beta-2-Mikroglobulin

Zur Bestimmung der Normwerte von Beta-2-Mikroglobulin wurden Daten von 34 Kindern unter 3 Jahren in einer 1. Gruppe und 66 Kindern ab 3 Jahren in einer 2. Gruppe analysiert.

Der Mittelwert der B2MG-Konzentration der 1. Gruppe liegt bei $2,094 \pm 0,678$ mg/l, das Minimum bei 1,16 mg/l, das Maximum bei 4,05 mg/l. Der Mittelwert der 2. Gruppe liegt bei $1,51 \pm 0,304$ mg/l, der kleinste Wert bei 0,96 mg/l, der größte bei 2,62 mg/l.

Für Kinder bis drei Jahre ergibt sich ein Normwertbereich für B2MG von 1,16 bis 4,05 mg/l. Ab drei Jahren liegt er bei 0,97 bis 2,38 mg/l (Tab. 2, Abb. 3 + 4).

Beta-2-Mikroglobulin	2,5. Perzentile	97,5. Perzentile
0 bis 3 Jahre	1,16 mg/l	4,05 mg/l
ab 3 Jahre	0,97 mg/l	2,38 mg/l

Tabelle 2: Normwertbestimmung: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin bei Probanden der Kontrollgruppe mit < 3 Jahren ($n = 34$) bzw. ≥ 3 Jahren ($n = 66$).

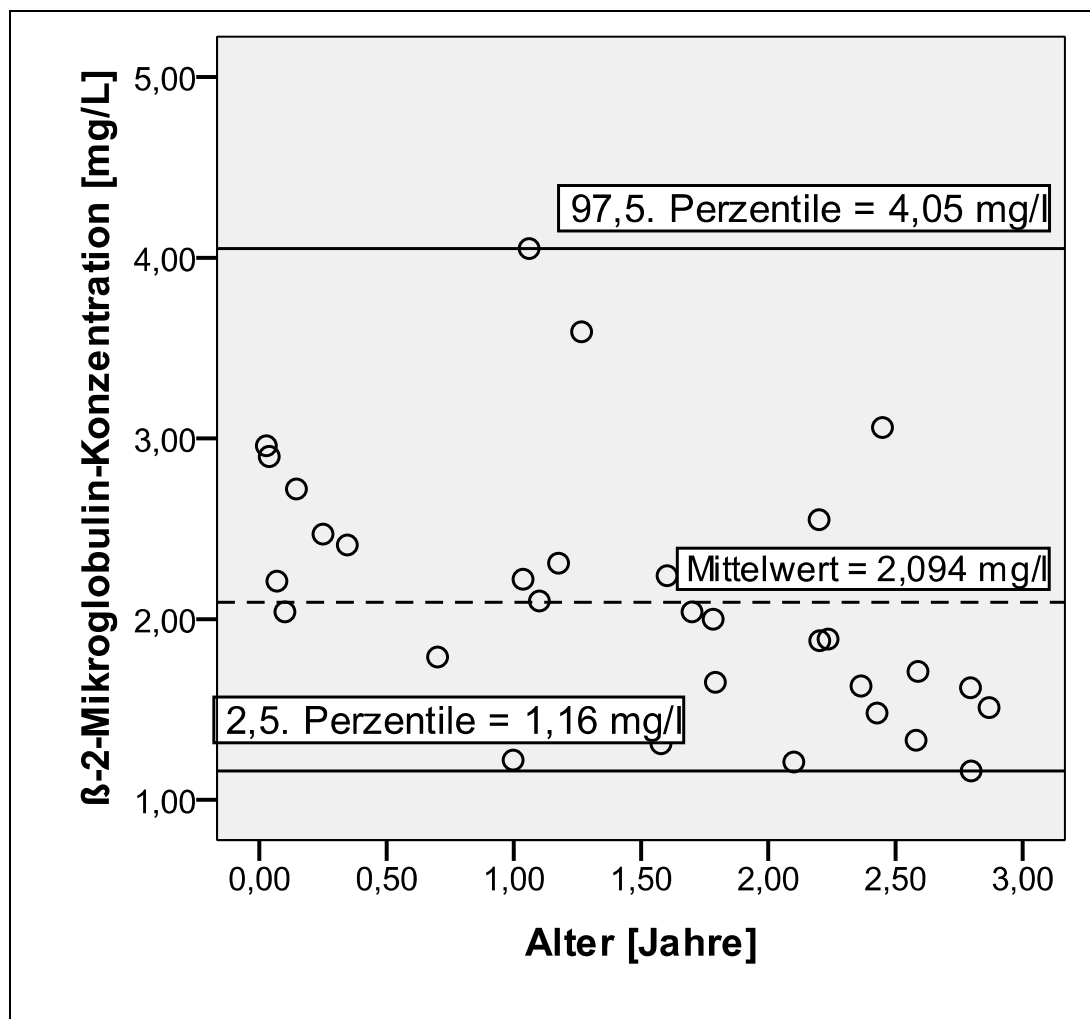


Abbildung 3: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin bei Probanden der Kontrollgruppe bis 3 Jahre ($n = 34$).

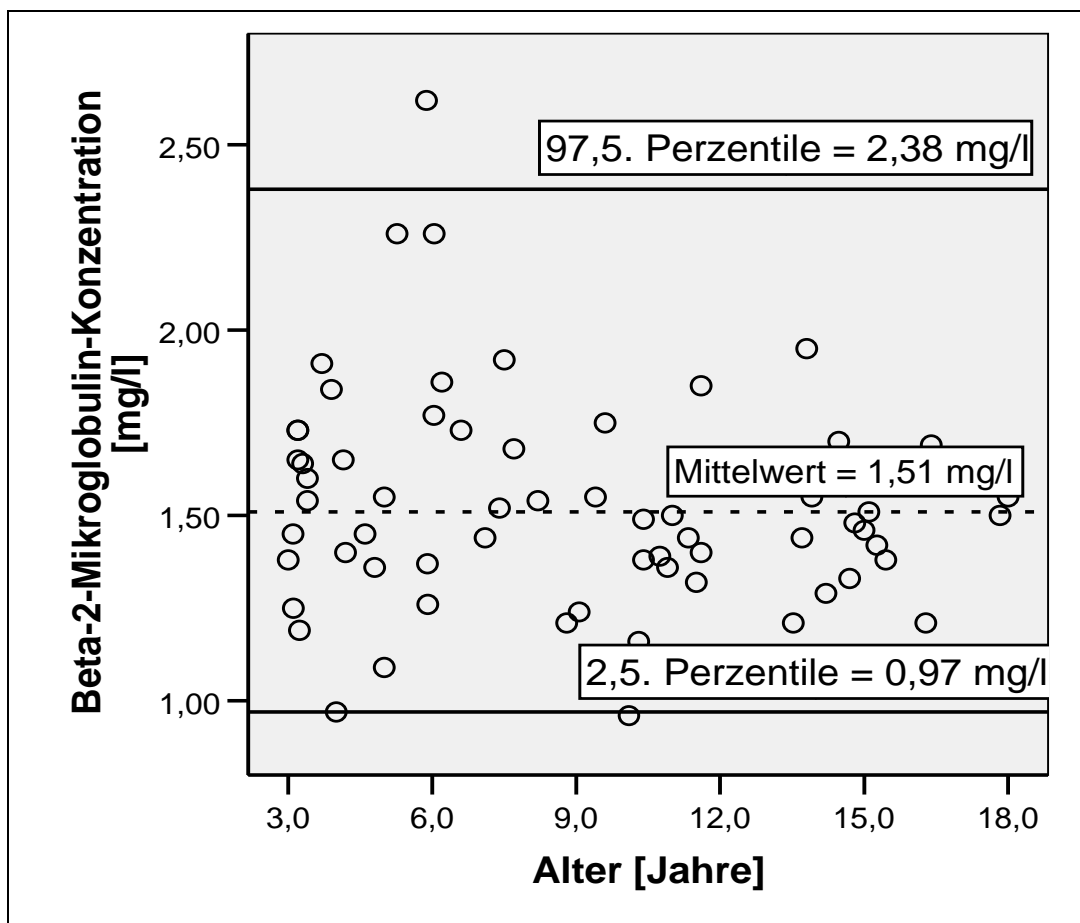


Abbildung 4: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin bei Probanden der Kontrollgruppe ab dem 4. Lebensjahr ($n = 66$).

3.1.3 Beta-Trace Protein

Für die Bestimmung der Normwerte der BTP-Konzentration im Serum wurden die Daten von 11 Säuglingen bis 1 Jahr, 35 Kindern von einem bis 6 Jahren und 71 Kindern ab 6 Jahren analysiert.

Bei Säuglingen liegt die mittlere BTP-Konzentration bei $1,129 \pm 0,165$ mg/l, Minimum bei 0,822 mg/l, Maximum bei 1,4 mg/l. Der Mittelwert der BTP-Konzentration der 2. Gruppe beträgt $0,789 \pm 0,155$ mg/l, der Range 0,51 bis 1,27 mg/l. Der Mittelwert bei den Kindern ab 6 Jahren liegt bei $0,699 \pm 0,128$ mg/l, der kleinste Wert bei 0,486 mg/l, der größte bei 1,040 mg/l.

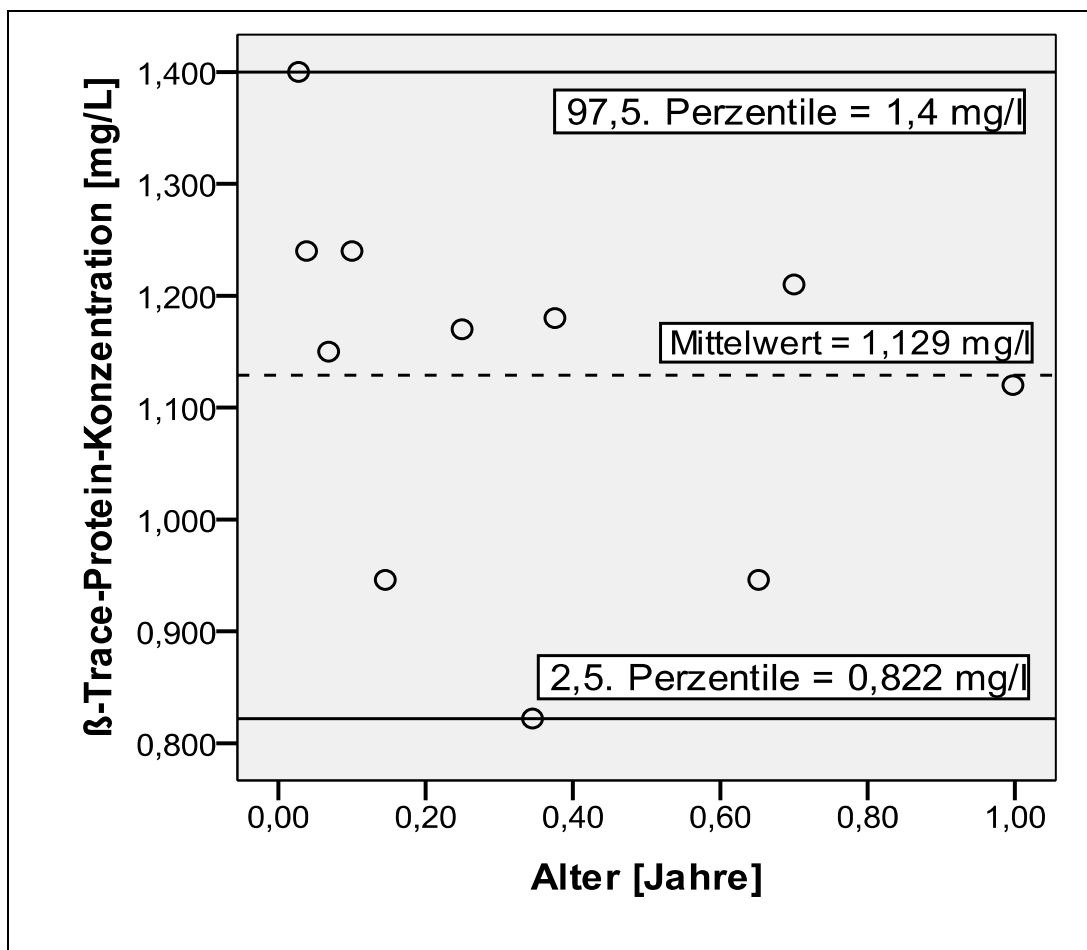


Abbildung 5: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-Trace Protein bei Probanden der Kontrollgruppe bis einem Jahr ($n = 11$).

Die 2,5. Perzentile für die 1-6jährigen liegt bei 0,51 mg/l, die 97,5. Perzentile bei 1,24 mg/l, der Bereich für die unter Einjährigen bei 0,822 bis 1,4 mg/l. Für BTP ergeben sich Normwerte von 0,49 bis 1,02 mg/l für Patienten über sechs Jahren (Tab. 3, Abb. 5-7).

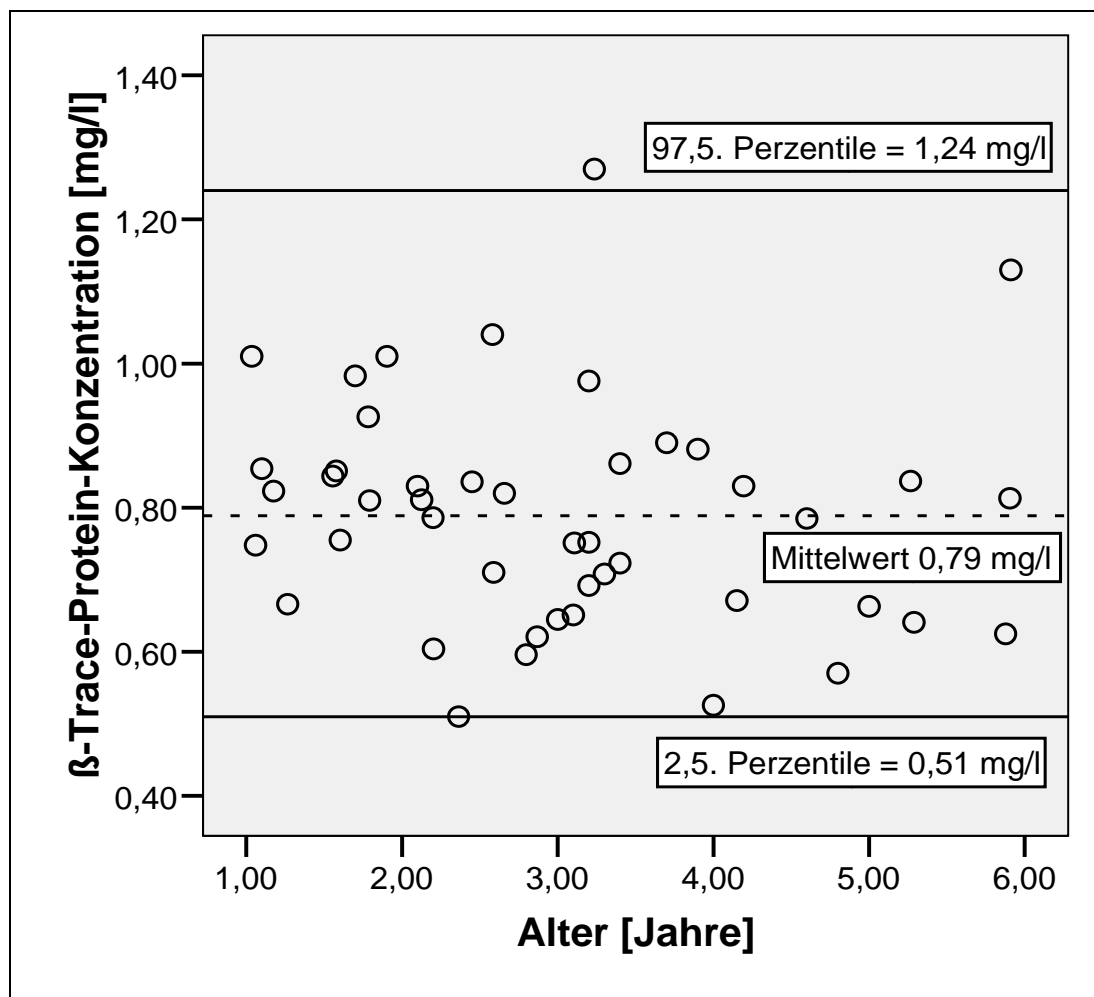


Abbildung. 6: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-Trace Protein bei Probanden der Kontrollgruppe mit ≥ 1 - < 6 Jahren ($n = 35$).

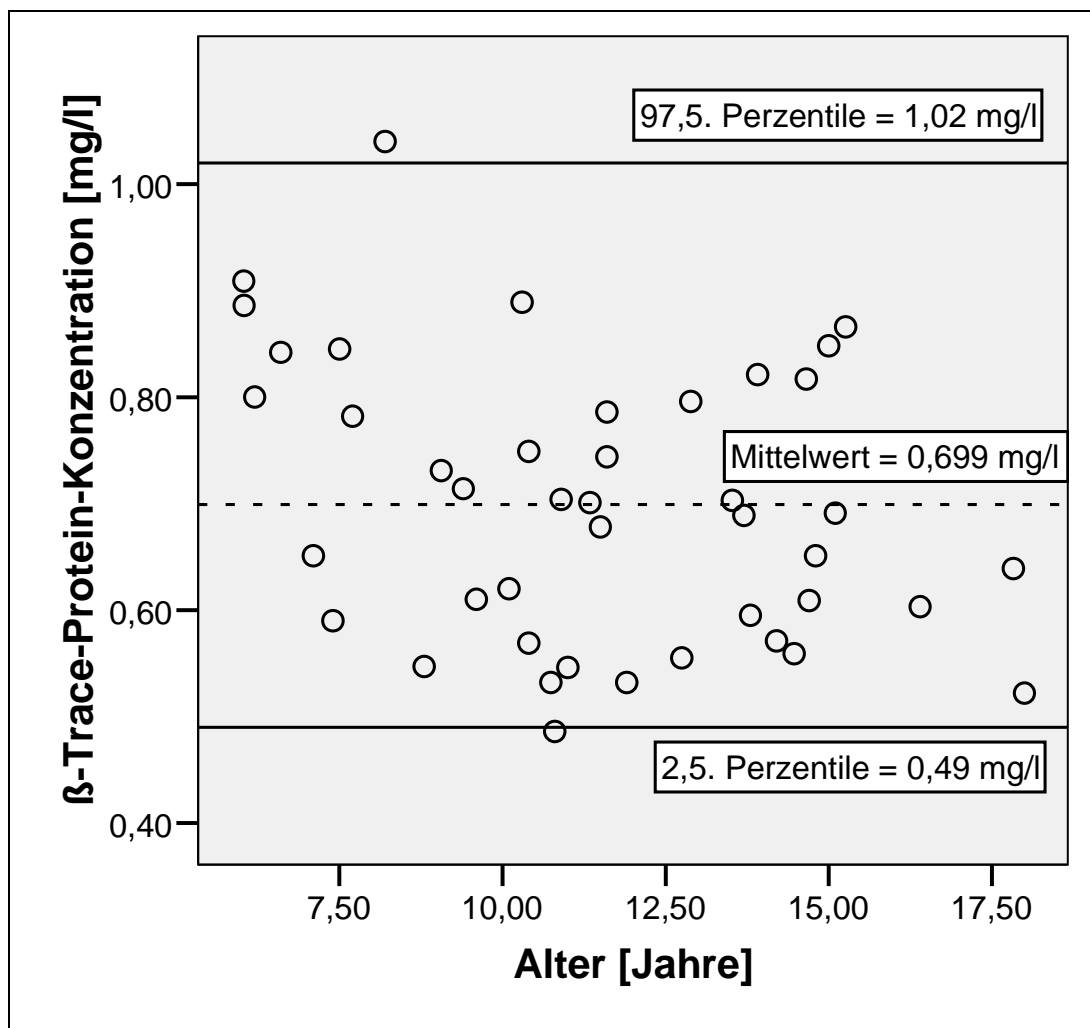


Abbildung 7: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-Trace Protein bei Probanden der Kontrollgruppe mit ≥ 6 Jahren ($n = 71$).

Beta-Trace Protein	2,5. Perzentile	97,5. Perzentile
< 1 Jahr	0,822 mg/l	1,4 mg/l
≥ 1 bis < 6 Jahre	0,51 mg/l	1,24 mg/l
≥ 6 Jahre	0,49 mg/l	1,02 mg/l

Tabelle 3: Normwertbestimmung: 2,5. und 97,5. Perzentile der Konzentration von Beta-Trace Protein bei Probanden der Kontrollgruppe im ersten Lebensjahr ($n = 11$), mit 1 bis < 6 Jahren ($n = 35$) und ≥ 6 Jahren ($n = 71$).

3.2 Veränderung von Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein in unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

In die Analyse werden die Ergebnisse der über Dreijährigen bei CC und B2MG bzw. der über Sechsjährigen bei BTP beschrieben (s. 3.5). Es wurden 4 Patienten mit einer CNI V° (GFR < 15 ml/min/1,73m²) einbezogen, 3 mit CNI I V° (GFR 15 - 29 ml/min/1,73m²), 9 mit CNI III° (GFR 30 - 59 ml/min/1,73m²), 9 mit CNI II° (GFR 60 - 89 ml/min/1,73m²) und 240 mit CNI I° bzw. einer GFR ab 90 ml/min/1,73m².

Die Gruppe von 25 Probanden mit einer GFR kleiner als 90 ml/min/1,73m² hat eine mittlere Kreatininclearance von $50,63 \pm 24,72$ ml/min/1,73m². Die mittlere Konzentration von CC beträgt $2,62 \pm 2,25$ mg/l, von B2MG $8,17 \pm 13,37$ mg/l und von BTP $4,43 \pm 7,09$ mg/l. Bei Betrachtung dieser gesamten Gruppe korrelieren alle drei LMW-Proteine hoch signifikant mit der Kreatininclearance nach Schwartz (CC: $r = -0,920$; $p < 0,001$; B2MG: $r = -0,940$; $p < 0,001$; BTP: $r = -0,885$; $p < 0,001$).

Zur genaueren Untersuchung werden im Folgenden die Korrelationen der LMW-Proteine mit der Kreatininclearance nach Schwartz in Untergruppen betrachtet, die sich an den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz orientieren. Die Untergruppen werden in den einzelnen Kapiteln genauer beschrieben.

3.2.1 Chronische Niereninsuffizienz IV° und V°

Nur 7 Probanden älter als drei Jahre ($11,68 \pm 4,8$ Jahre) haben eine GFR kleiner als 30 ml/min/1,73m². Deshalb werden die Untergruppen CNI IV° und CNI V° in der Betrachtung zusammengelegt (Abb. 8).

Die 7 Probanden haben eine mittlere Kreatininclearance nach Schwartz von $15,08 \pm 10,19$ ml/min/1,73m² mit einem Range von 2,71 bis 28,71 ml/min/1,73 m². Die durchschnittliche CC-Konzentration liegt bei $5,22 \pm 3,01$ mg/l (2,85 - 11,7 mg/l), die Serumkonzentration von B2MG bei $21,33 \pm 21,2$ mg/l (9,84 - 68,5 mg/l), die von BTP $10,42 \pm 10,11$ mg/l (3,25 - 30,7 mg/l).

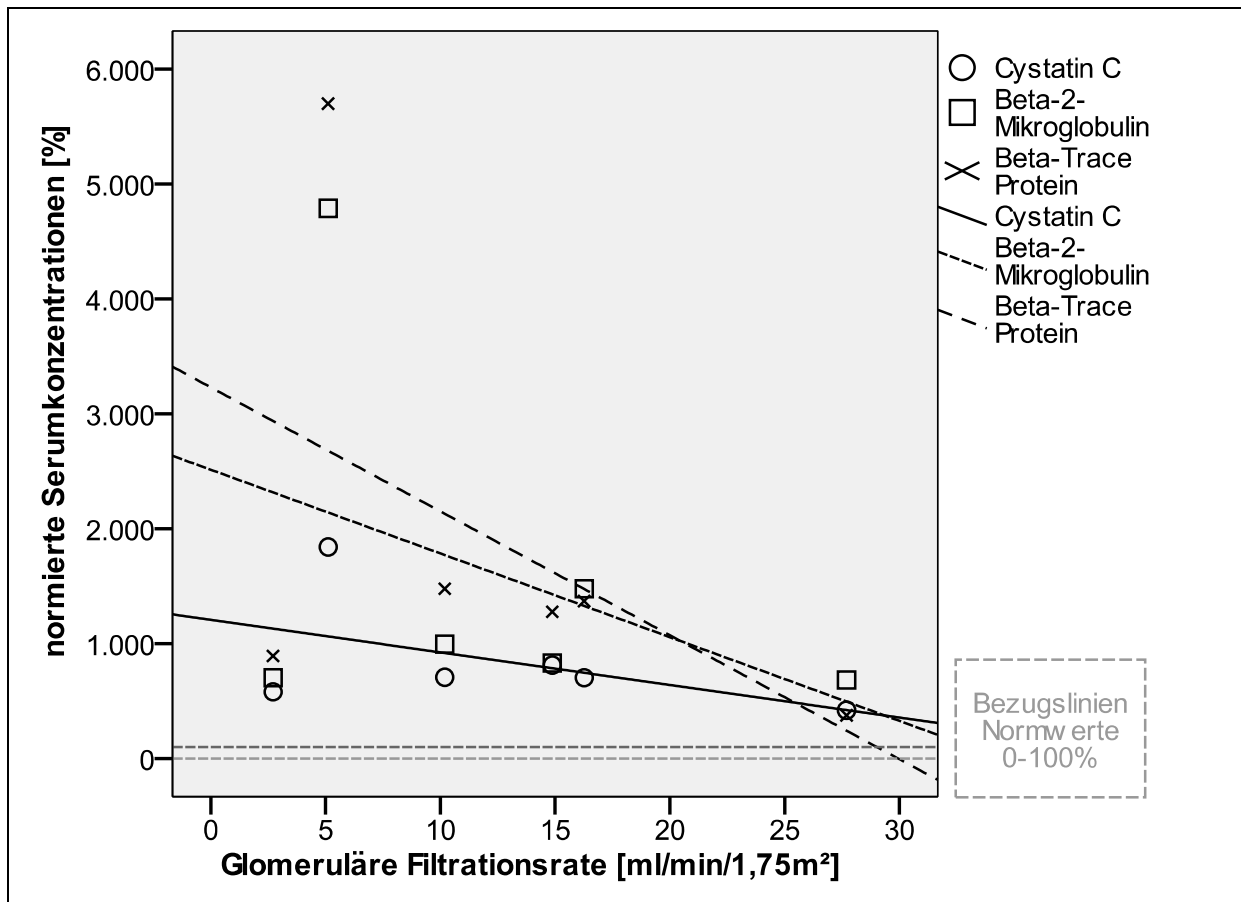


Abbildung 8: Normierte Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP bei glomerulären Filtrationsraten unter 30 ml/min/1,73m² (n = 6).

Innerhalb der Gruppe der Probanden mit einer GFR kleiner als 30 ml/min/1,73m² können keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Kreatinin clearance nach Schwartz und Konzentrationen der LMW-Proteine festgestellt werden.

Die Rangverteilung der Konzentrationen der LMW-Proteine von Patienten mit CNI IV° und V° unterscheiden sich im Mann-Whitney-U-Test signifikant von denen von Patienten mit CNI III° (CC: $p = 0,002$; B2MG: $p < 0,001$; BTP: $p < 0,001$), mit CNI II° (CC: $p < 0,001$; B2MG: $p < 0,001$; BTP: $p < 0,001$) und mit einer GFR > 90 ml/min/1,73m² (CC: $p < 0,001$; B2MG: $p < 0,001$; BTP: $p < 0,001$). Dies bedeutet, dass signifikant mehr große Ränge (in dieser Analyse hohe LMW-Protein-Konzentrationen) der Gruppe von Patienten mit CNI IV° und V° zugeordnet werden müssen, als den Gruppen von Patienten mit einer weniger eingeschränkten Nierenfunktion.

3.2.2 Chronische Niereninsuffizienz III°

Die 10 Probanden mit einer Kreatininclearance nach Schwartz von 30 bis <60 ml/min/1,73m² haben ein durchschnittliches Alter von $9,7 \pm 3,84$ Jahre (3,15 - 15,38 Jahre). Die Probanden dieser Gruppe haben eine mittlere Kreatininclearance nach Schwartz von $48,92 \pm 8,79$ ml/min/1,73m² mit einem Range von 30,58 bis 59,36 ml/min/1,73 m². Die durchschnittliche CC-Konzentration liegt bei $2,28 \pm 0,63$ mg/l (1,31-3,28 mg/l), die Serumkonzentration von B2MG bei $4,83 \pm 1,45$ mg/l (2,43 - 7,13 mg/l), die von BTP $2,37 \pm 0,61$ mg/l (1,49 - 3,15 mg/l).

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer GFR von 30-59 ml/min/1,73m² lässt sich ausschließlich eine signifikante Korrelation zwischen der geschätzten Kreatininclearance und der Konzentration von B2MG feststellen (B2MG > 3 Jahre: $r = -0,762$, $p = 0,017$) (Abb. 9). CC und BTP korrelieren in dieser Gruppe nicht mit der Kreatininclearance.

Die Rangverteilung der Konzentrationen von CC, B2MG und BTP von Patienten mit CNI III° unterscheiden sich im Mann-Whitney-U-Test signifikant von denen von Patienten mit CNI II° (CC: $p = 0,002$; B2MG: $p = 0,001$; BTP: $p = 0,010$) und von denen mit einer GFR > 90ml/min/1,73m² (CC: $p < 0,001$; B2MG: $p < 0,001$; BTP: $p < 0,001$). Somit können signifikant mehr Patienten mit höheren Konzentrationen der LMW-Proteine (in Form von höheren Rängen) der Gruppe mit Patienten mit CNI III° zugeordnet werden, als der jeweils anderen Gruppe.

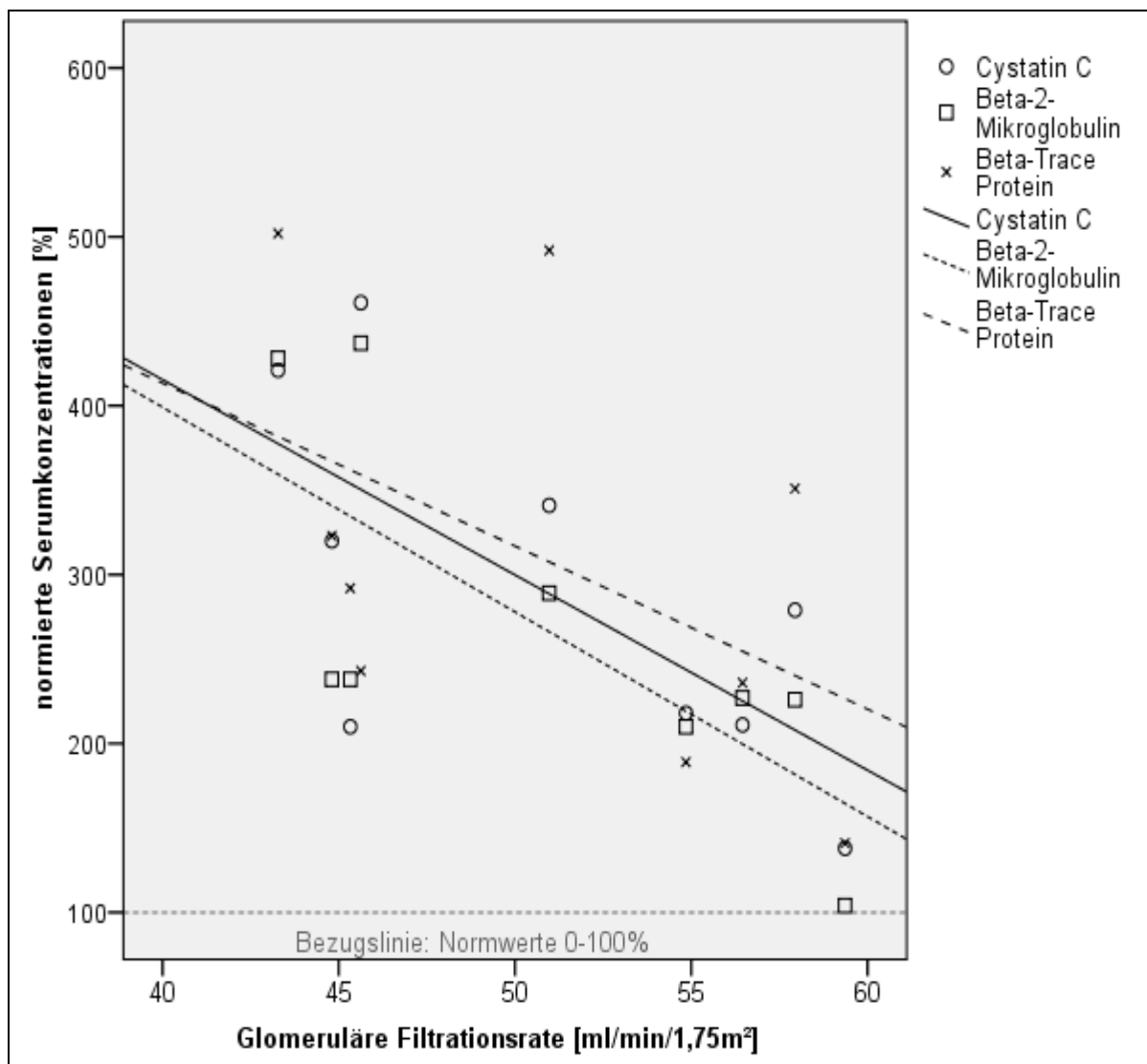


Abbildung 9: Normierte Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP bei glomerulären Filtrationsraten zwischen 30 und 60 ml/min/1,73m² (n = 10).

3.2.3 Chronische Niereninsuffizienz II°

Die Kreatininclearance nach Schwartz der 9 Probanden (Alter: $8,35 \pm 4,74$ Jahre) mit einer GFR von 60 - 89 ml/min/1,73m² liegt im Mittel bei $75,7 \pm 7,54$ ml/min/1,73m² (62,73 - 87,64 ml/min/1,73m²). Die durchschnittliche CC-Konzentration ist $1,21 \pm 0,39$ mg/l (0,74 - 1,93 mg/l), die von B2MG beträgt $2,4 \pm 0,64$ mg/l (1,36 - 3,31 mg/l). Der Range der BTP-Konzentration umfasst 0,53 bis 1,96 mg/l, mit einer mittleren Konzentration von $1,08 \pm 0,55$ mg/l.

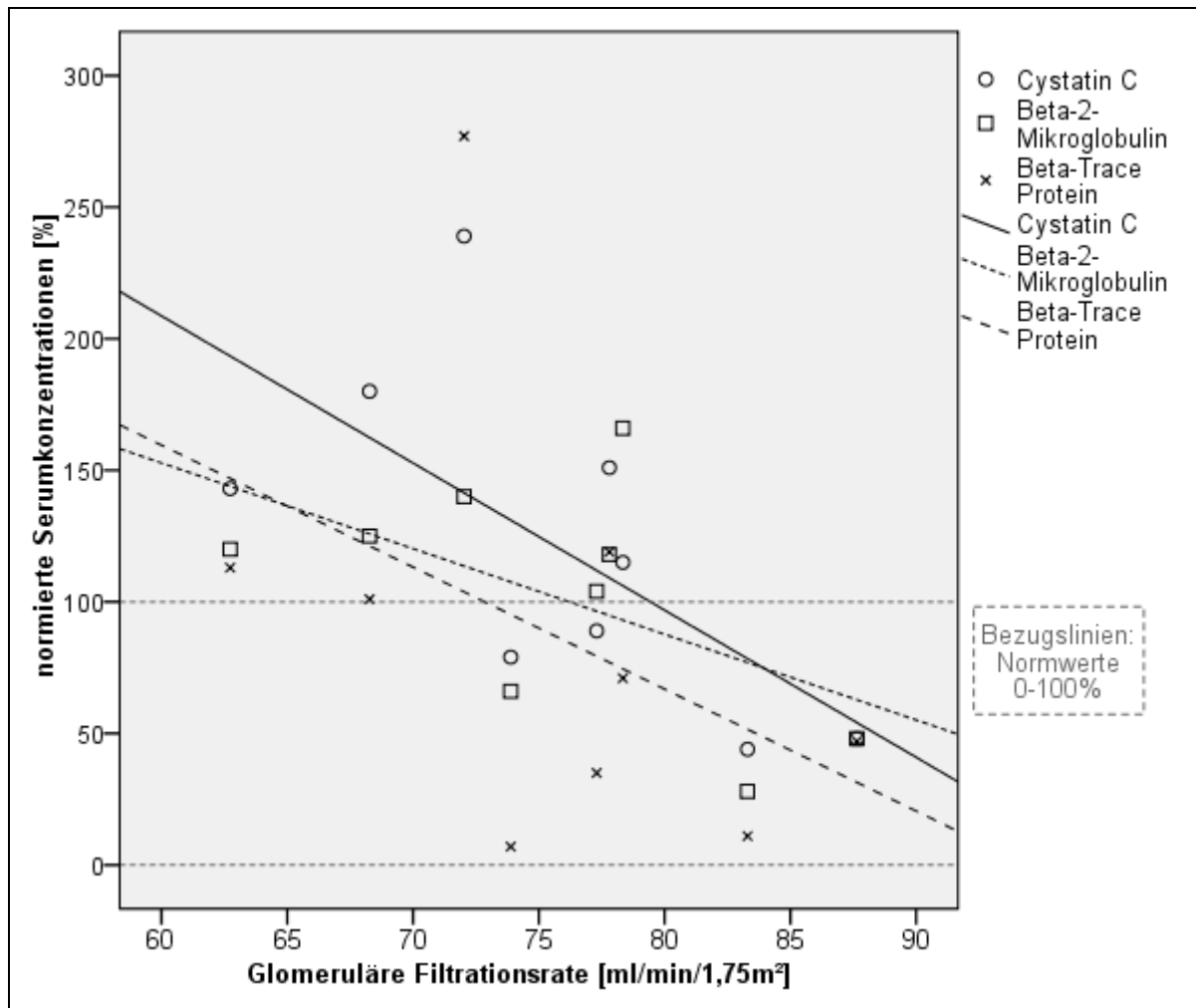


Abbildung 10: Normierte Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP bei glomerulären Filtrationsraten zwischen 60 und 90 ml/min/1,73m² bei 6 Patienten über 3 Jahren (n = 9).

Die Kreatininclearance nach Schwartz korreliert in dieser Gruppe signifikant mit der CC-Konzentration der über Dreijährigen (CC > 3 Jahre: $r = -0,683$, $p = 0,042$) (Abb. 10). B2MG und BTP korrelieren nicht signifikant mit der geschätzten Kreatininclearance.

Die Ränge der CC- und B2MG-Konzentrationen von Patienten mit CNI II° unterscheiden sich signifikant von denen von Patienten mit einer GFR > 90 ml/min/1,73m² (CC: $p = 0,003$; B2MG: $p < 0,001$). Die Konzentration von BTP verändert sich bei den über Sechsjährigen nicht signifikant.

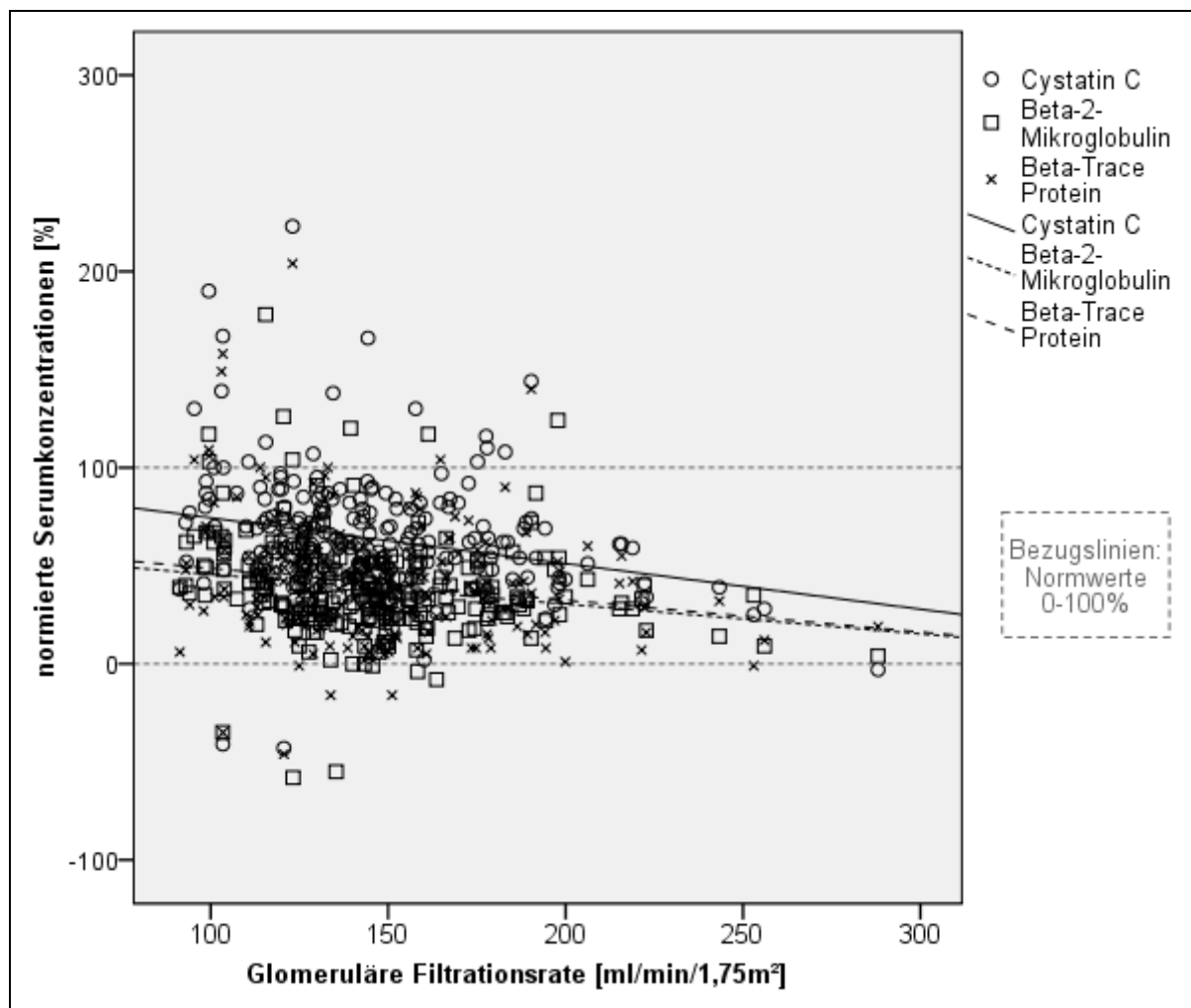


Abbildung 11: Normierte Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP bei glomerulären Filtrationsraten ab 90 ml/min/1,73m² (n = 240).

3.2.4 Glomeruläre Filtrationsrate höher als 90 ml/min/1,73m²

Innerhalb der Gruppe der Probanden (durchschnittliches Alter $9,1 \pm 4,2$ Jahre) mit einer GFR ab 90 ml/min/1,73m² (mittlere Kreatininclearance nach Schwartz $147,84 \pm 34,93$ ml/min/1,73m²) lassen sich signifikante Korrelationen zwischen der geschätzten Kreatininclearance und den Konzentrationen von allen drei LMW-Proteinen feststellen (CC > 3 Jahre: $r = -0,285$, $p < 0,001$; B2MG > 3 Jahre: $r = -0,310$, $p < 0,001$; BTP > 6 Jahre: $r = -0,186$, $p = 0,018$) (Abb. 11).

Die 240 Probanden mit einer GFR ab 90 ml/min/1,73m² werden in Gruppen mit glomerulären Filtrationsraten von 90 - < 110ml/min/1,73m² (Gruppe 1; mittlere GFR: 99,38 ± 4,34 ml/min/1,73m²), 110 - < 130 ml/min/1,73m² (Gruppe 2; mittlere GFR: 121,07 ± 5,78 ml/min/1,73m²), 130 - < 150 ml/min/1,73m² (Gruppe 3; mittlere GFR: 140,53 ± 5,98 ml/min/1,73m²), 150 - < 170 ml/min/1,73m² (Gruppe 4; mittlere GFR: 158,31 ± 5,55 ml/min/1,73m²), 170 - < 190 ml/min/1,73m² (Gruppe 5; mittlere GFR: 180,03 ± 5,26 ml/min/1,73m²) und > 190 ml/min/1,73m² (Gruppe 6; mittlere GFR: 221,13 ± 33,85 ml/min/1,73m²) eingeteilt, um Unterschiede in der Verteilung der LMW-Protein-Konzentrationen in den einzelnen Gruppen abzugrenzen.

Signifikante Korrelationen nach Spearman lassen sich ausschließlich innerhalb der Gruppe 3 bei CC ($r = -0,273$, $p = 0,021$) sowie in der letzten Gruppe 6 bei CC ($r = -0,446$; $p = 0,023$) und B2MG ($r = -0,547$; $p = 0,006$) nachweisen.

Die Rangverteilung nach Mann-Whitney-U der Konzentrationen von CC und B2MG der Gruppe 1 unterscheidet sich signifikant von der der nächst größeren Gruppe 2 (CC: $p = 0,036$; B2MG: $p = 0,002$). D.h., signifikant mehr hohe Ränge, also hohe Konzentrationen, wurden im Test der Gruppe 1 zugeordnet, der Gruppe 2 niedrigere. Die Gruppen mit höheren GFR weisen keine relevanten Unterschiede zueinander auf. Vergleicht man die Werte der Gruppe 1 mit denen höherer Gruppen, so lassen sich auch hier signifikante Unterschiede feststellen.

Zur Abgrenzung der Unterschiede der LMW-Protein-Konzentrationen der Gruppe 1 zu niedrigeren glomerulären Filtrationsraten wird zudem mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ihre Rangverteilung mit der der Gruppe CN I II° geprüft. Es ergibt sich allein eine signifikante Differenz zwischen der Rangverteilung der B2MG-Konzentrationen. CC und BTP zeigen keine signifikanten Unterschiede.

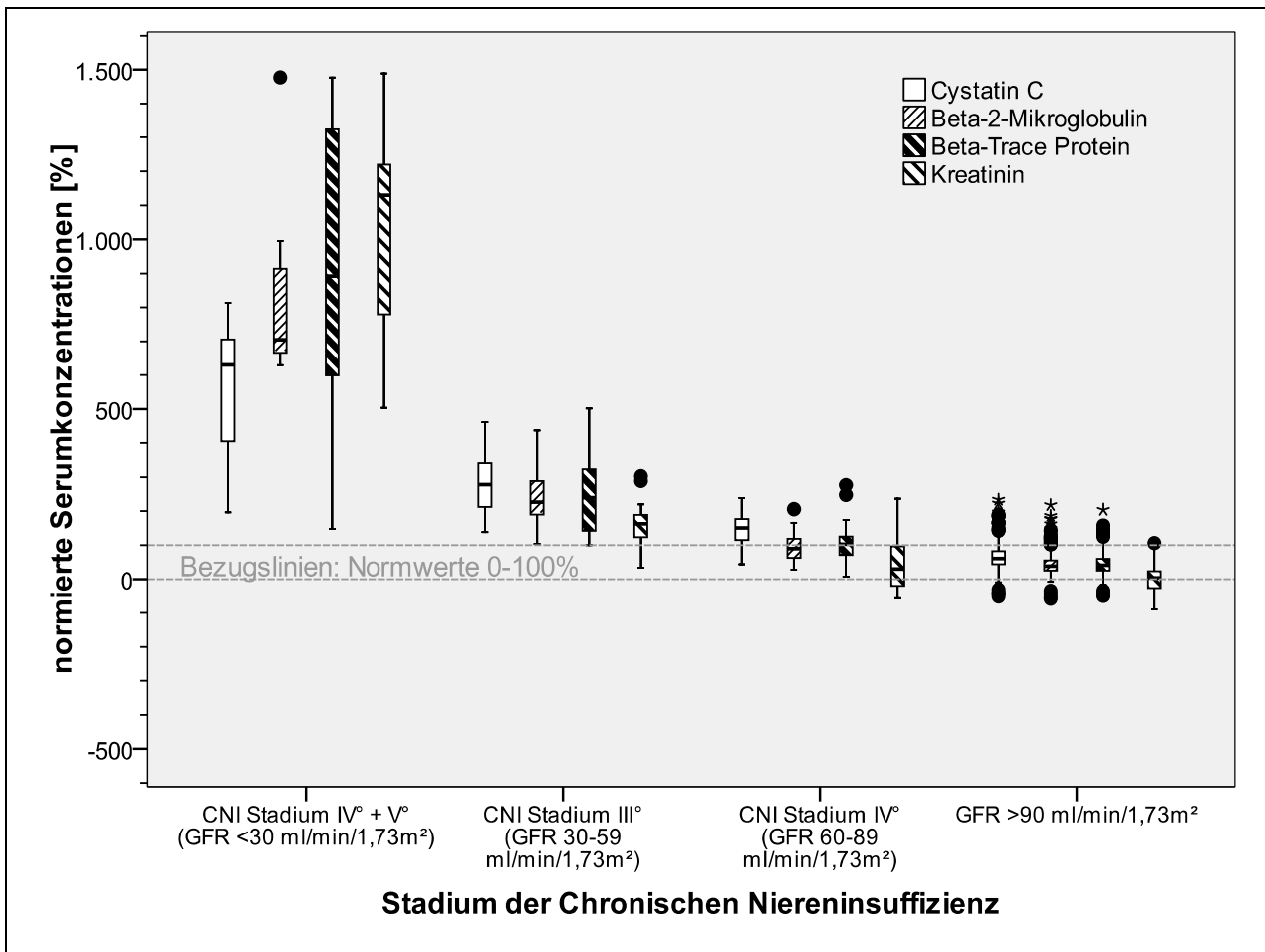


Abbildung 12: Normierte Erhöhungen der Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Darstellung der Verteilung durch Boxplots.

3.2.5 Vergleich der normierten Erhöhungen der Serumkonzentrationen der LMW-Proteine in unterschiedlichen Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz

In der Abb. 12 sind normierte Erhöhungen der Serumkonzentrationen von CC, B2MG und BTP in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz dargestellt, ausgehend von demselben Kollektiv wie in den Unterpunkten 3.2.1 - 3.2.4. Dabei entspricht der untere Normwert 0% und die obere Normgrenze 100%. Die Verteilung der Werte in Box-and-Whiskers-Plots graphisch dargestellt. Jede Box repräsentiert die 50% einer Stichprobe und die zwischen der 25. und der 75. Perzentile liegen. Die von der Box ausgehenden Striche über und unter der Box („Whiskers“) kennzeichnen den größten

und den kleinsten Wert der Stichprobe, der nicht als extremer Wert oder als Ausreißer klassifiziert wird.

Die Abb. 12 zeigt, dass in den Endstadien der Niereninsuffizienz bei Kindern über drei Jahren mit glomerulären Filtrationsraten unter $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ alle drei LMW-Proteine mindestens um das Vierfache gegenüber des Normbereiches erhöht sind. Dabei liegt der Interquartilsabstand (die Box) von CC mit 400 – 700 % am wenigsten über dem Grenzwert, der von B2MG mit 700 – 1200 % etwas höher. Die Konzentrationen von B2MG und CC zeigen die geringste Spannbreite und die kleinste Standardabweichung. Die Kreatininkonzentration ist deutlicher auf 800 – 1200 % erhöht, hat aber auch eine große Spannweite. Der Interquartilsabstand von BTP weist mit einer Erhöhung auf 600 - 1300 % die größte Spannweite auf.

Bei CNI Stadium III erreichen die Konzentrationen von CC und B2MG das 200 – 300 % ihres oberen Normwertes. In diesem Stadium streut BTP mehr: Es zeigt eine Erhöhung von 150 bis 300 %. Die Kreatininkonzentration ist mit bis zu 200 % weniger stark erhöht als die der LMW-Proteine.

Bei GFR von $60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ liegt der Interquartilsabstand (die Box) der CC-Erhöhung bei CNI II° oberhalb der oberen Normgrenze. Der Median der Serumkonzentration von B2MG ist nicht mehr über der Norm und gerade das obere Quartil überschreitet den oberen Grenzwert. Die Serumkonzentrationen von BTP bewegen sich im oberen von uns berechneten oberen Grenzbereich. Der Interquartilsabstand der Kreatininkonzentration liegt im Normbereich, zum Teil sogar darunter.

Bei einer GFR von $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und mehr überschreitet keine LMW-Protein-Konzentration ihre Normgrenzen, die Kreatininkonzentration liegt sogar mit mehr als der Hälfte der Box, also mehr als 50 % des Kollektivs unter dem unteren Normwert, der Median beschreibt die 0 % - Linie, also den unteren Normwert.

3.3 Veränderung von Kreatinin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein bei verschiedenen Nierenerkrankungen

Das Krankheitsspektrum umfasst Einnierigkeit (60), Glomerulonephritis (18), Mikro-/Makrohämaturie (22), Nephrotisches Syndrom (20), Nierenzysten (16 davon 3 Patienten mit Zystennieren), Stenosen der ableitenden Harnwege (47), Vesiko-ureteraler Reflux (30), Proteinurie (20), sonstige Nierenfunktionseinschränkung (24). Die genaue Zusammensetzung der Gruppen wird in den jeweiligen Kapiteln beschrieben.

Die Konzentrationen der LMW-Proteine und Kreatinin werden allgemein als erniedrigt, normal und erhöht eingestuft. Hierbei dienen die von uns berechneten Normwerte als Richtwerte. Entsprechend der Ergebnisse aus 3.1 und 3.5 (Konstanz der Serumkonzentrationen erst ab einem bestimmten Alter und zu wenige jüngere Probanden um valide Normwerte zu bestimmen) werden allein die über Dreijährigen für CC und B2MG bzw. die über Sechsjährigen bei BTP in die Analysen der LMW-Proteine eingeschlossen.

Um den Zusammenhang dieser Daten, die auf die nominale Skala („erniedrigt“, „normal“, „erhöht“) normiert sind zu untersuchen, können keine Korrelationen sondern nur der Chi²-Test durchgeführt werden. Um diese Ergebnisse vergleichen zu können wird außerdem Cramers V berechnet, ein auf Chi² basierendes Zusammenhangsmaß nominal skalierten Daten.

Für Berechnungen mit CC, B2MG und Kreatinin werden die Normwerte des Zentrallabors des Instituts für Klinische Chemie und Pharmakologie der Universitätsklinik Bonn (Anhang 1) genutzt. Durch die Aufschlüsselung der Kreatinin-Normwerte über das gesamte Kindesalter kann hier die ganze Kohorte mit in die Studie einbezogen werden.

In die folgenden Analysen werden 111 Kontrollpersonen für die Untersuchung mit einbezogen (56 weiblich, 55 männlich), das mittlere Alter ist $6,44 \pm 5,07$ Jahre (0,04 bis 18 Jahre). 72 Kontrollpersonen sind älter als 3 Jahre ($8,91 \pm 4,47$ Jahre).

71 Probanden der Kontrollgruppe hatten erniedrigte Kreatininwerte, 84 lagen im Normbereich und keiner zeigte eine Erhöhung (Mittel: $0,54 \pm 10,17$ mg/dl). Für 3 Probanden wurde eine erniedrigte Kreatininclearance nach Schwartz berechnet, bei 100 lag sie in der Norm über $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, gemittelt bei $143,39 \pm 33,04 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Die Konzentration von CC betrug im Mittel $0,83 \pm 0,14$ mg/l, die von B2MG $1,5 \pm 0,3$ mg/l und die von BTP bei $0,62 \pm 0,16$ mg/l.

Im Folgenden werden die Krankheiten alphabetisch sortiert besprochen.

3.3.1 Einnierigkeit

Die Untersuchungsgruppe umfasst neben der oben beschriebenen Kontrollgruppe 60 Patienten (37 männlich, 23 weiblich) mit Einnierigkeit (Nierenagenesie, Z.n. Nephrektomie, nachgewiesener Nierendysfunktion) im Alter von 0,03 bis 17,54 Jahren, mittleres Alter $5,33 \pm 4,69$ Jahre. Die mittlere Kreatininclearance nach Schwartz beträgt in dieser Gruppe $122,1 \pm 34,7$ ml/min/1,73m² (min. 14,88 ml/min/1,73m², max. 191,02 ml/min/m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt $0,63 \pm 0,98$ mg/dl (0,21 – 7,91 mg/dl). Die Werte der LMW-Proteine liegen für CC bei $1,15 \pm 0,7$ mg/l (Range von 0,21 bis 5,43 mg/l), für B2MG bei $2,11 \pm 1,68$ mg/l (0,34 - 12,70 mg/l) und für BTP bei $1,15 \pm 1,02$ mg/l (0,17 - 7,26 mg/l).

7 Patienten hatten eine erniedrigte Kreatininclearance unter 90 ml/min/1,73 m² ($57,351 \pm 22,8$ ml/min/1,73m²; Range 14,88 - 88,2 ml/min/1,73m²), 6 Patienten eine erhöhte CC-Konzentration ($2,31 \pm 1,61$ mg/l; Range 1,11 - 5,43 mg/l), 4 Patienten eine erhöhte B2MG-Konzentration ($6,09 \pm 4,54$ mg/l; Range 2,44 - 12,7 mg/l) und 3 Patienten eine erhöhte BTP-Konzentration ($3,98 \pm 2,94$ mg/l; Range 1,57 - 7,26 mg/l) (Abb. 13).

In der Analyse weisen 17,6 % der Patienten älter als drei Jahre mit Einnierigkeit eine erhöhte CC-Konzentration auf ($\chi^2 = 9,743$; $p = 0,002$; Cramers V = 0,305) (Abb. 13, Tab. 4). Der Wert von Cramers V ist für CC am größten, d.h., eine Einnierigkeit ist am stärksten mit einer Erhöhung von CC verbunden.

Bei der Betrachtung der über Dreijährigen lässt sich eine signifikante Beziehung zwischen der Einnierigkeit und B2MG feststellen, die allerdings geringer ist als die von CC: 12,5 % der erkrankten Kinder weisen erhöhte B2MG-Konzentrationen im Serum auf ($\chi^2 = 5,27$; $p = 0,039$; Cramers V = 0,233).

BTP korreliert nicht signifikant mit der Einnierigkeit bei den über Sechsjährigen: 15,8 % der Erkrankten haben erhöhte BTP-Werte ($\chi^2 = 4,077$; $p = 0,078$; Cramers V = 0,254).

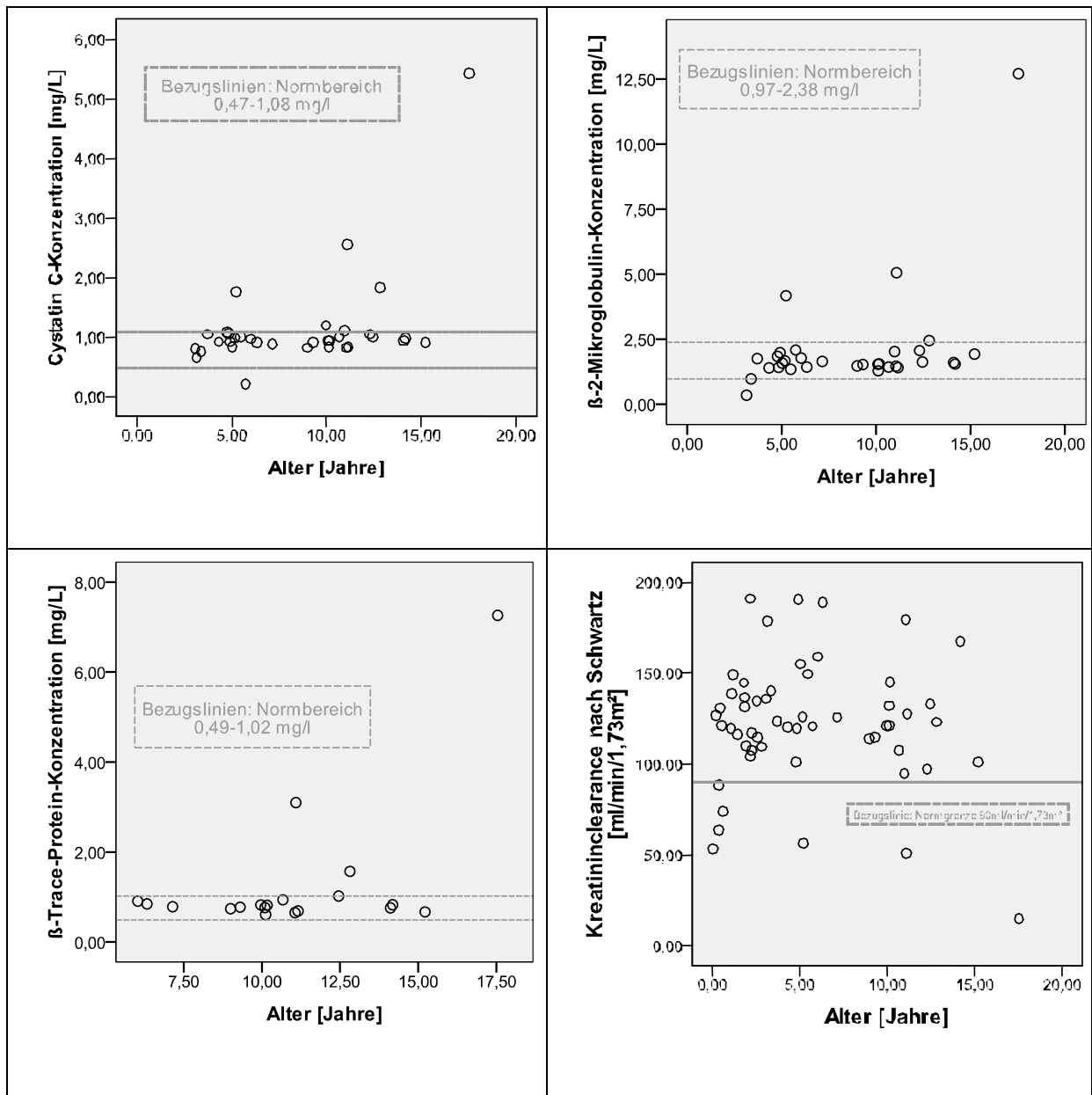


Abbildung 13: Serumkonzentrationen von CC ($n = 34$), B2MG ($n = 31$), BTP ($n = 19$) und Kreatinin ($n = 55$) bei Patienten mit Einnierigkeit.

57,4 % der Patienten mit Einnierigkeit haben normale Kreatininkonzentrationen im Serum, bei 37,7 % waren diese erniedrigt, bei 4,9 % erhöht ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,029$; Cramers V = 0,199). Bei 87,3 % der einnieriigen Patienten lässt sich keine Einschränkung der GFR feststellen. Nur 12,7 % zeigen eine Erniedrigung der Kreatinin-clearance nach Schwartz ($\chi^2 = 5,826$ $p = 0,022$; Cramers-V = 0,192).

Einnierigkeit		Chi ²	Cramers V	AUC
Cystatin C (ab 3 Jahre)	n=34	9,743**	0,305**	0,736
Beta-2-Mikroglobulin (ab 3 Jahre)	n=31	5,270*	0,233*	0,651
Beta-Trace Protein (ab 6 Jahre)	n=19	4,077	0,254	0,767
Kreatinin (ab 1 Monat)	n=55	6,779*	0,199*	0,538
Kreatininclearance (ab 1 Monat)	n=55	5,826*	0,192*	0,347

***p<0,001 **p<0,01 *p<0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 4: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei Einnierigkeit.

Für den von uns berechneten oberen Normwert für CC von 1,08 mg/l berechnet die ROC-Analyse eine Spezifität von 98,6 % bei einer Sensitivität von 17,6 %, einen Nierenkranke von einem Nierengesunden zu unterscheiden. Für B2MG (oberer Grenzwert 2,38 mg/l) beschreibt sie eine Spezifität von 98,5 %, bei einer Sensitivität von 9,4 % und für BTP bei einer Serumkonzentration ab 1,02 mg/l, eine Spezifität von 97,7 % bei einer Sensitivität von 15,8 %.

BTP ist für über 6 - Jährige der Laborparameter mit der größten AUC (= 0,767), d.h. mit dem besten Verhältnis von Sensitivität zu 1 - Spezifität, also die beste Möglichkeit, Kranke von Gesunden zu unterscheiden (Abb.14). Es ergibt sich für eine BTP-Konzentration über 0,88 mg/l eine Spezifität größer als 95 %; sie liegt bei 100 %, wenn die BTP-Konzentration über 1,3 mg/l steigt.

Für jüngere Patienten mit Einnierigkeit ab 3 Jahren hat CC mit einer AUC von 0,736 das beste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität, eine mögliche Erkrankung zu detektieren. Für Patienten älter als drei Jahre dieser Gruppe hat CC-Konzentration von 1,1 mg/l eine Spezifität von 100 %, eine Erkrankung anzuzeigen.

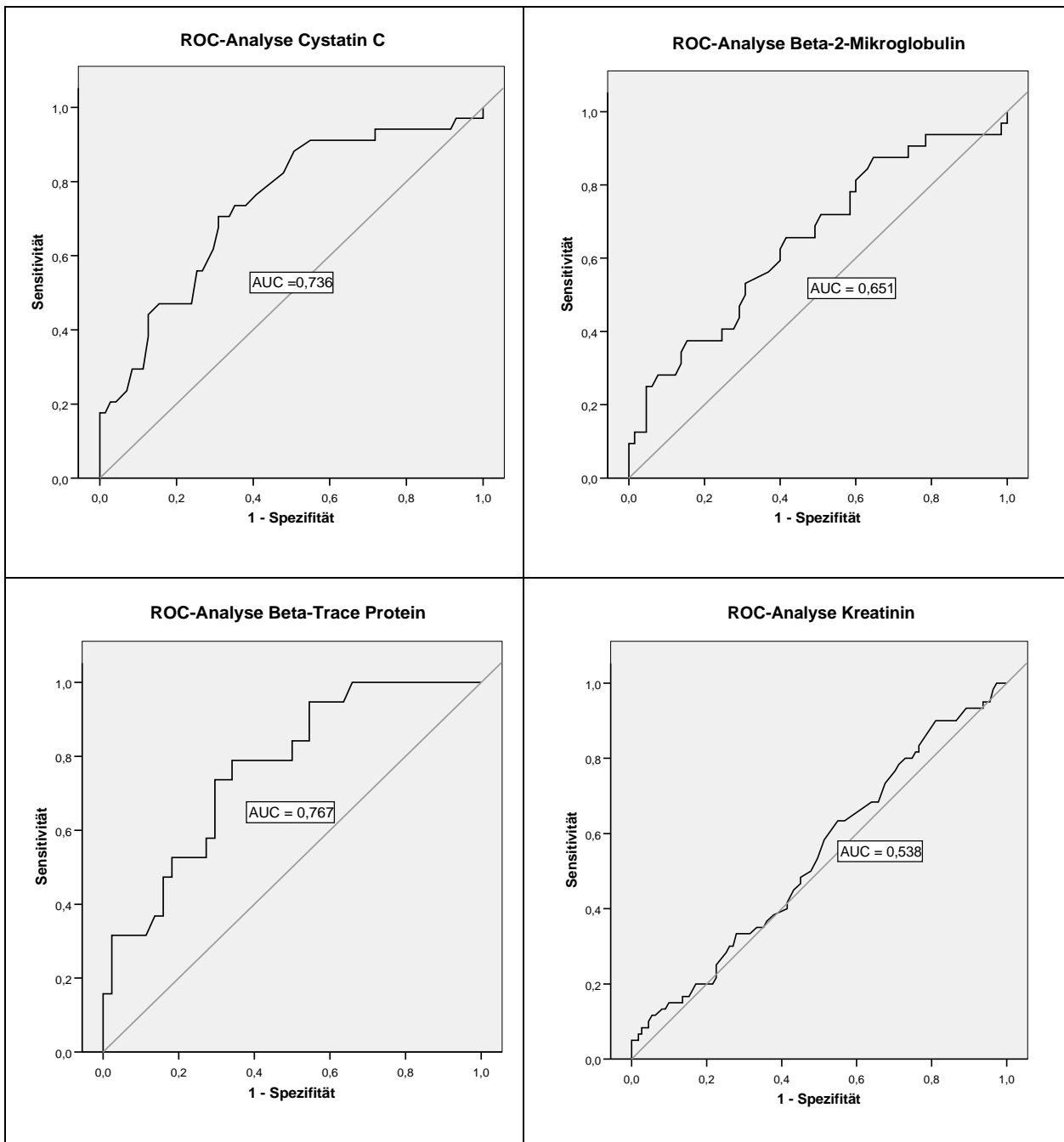


Abbildung 14: ROC-Analysen von CC (n = 34), B2MG (n = 31), BTP (n = 19) und Kreatinin (n = 55) mit Angabe der AUC für Patienten mit Einnierigkeit.

3.3.2 Glomerulonephritis (GN)

Die Untersuchungsgruppe umfasst 18 Patienten (10 männlich, 8 weiblich im Alter von 1,86 bis 16,1 Jahren, mittleres Alter $7,65 \pm 4,06$ Jahre, sowie die oben beschriebene Kontrollgruppe.

Die mittlere Kreatininclearance nach Schwartz beträgt bei den Patienten $141,30 \pm 61,42$ ml/min/1,73m² (min. 27,7 ml/min/1,73m² bis max. 253,0 ml/min/m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt $0,63 \pm 0,45$ mg/dl (0,22 – 2,25 mg/dl). Die Werte der LMW-Proteine liegen für CC bei $0,95 \pm 0,57$ mg/l (Range von 0,62 bis 3,03 mg/l), für B2MG bei $2,14 \pm 2,22$ mg/l (0,2 - 10,60 mg/l) und für BTP bei $0,88 \pm 0,66$ mg/l (0,49 - 3,25 mg/l).

4 Patienten hatten eine erniedrigte Kreatininclearance unter 90 ml/min/1,73 m² ($69,24 \pm 27,9$ ml/min/1,73m²; Range 27,7 - 87,64 ml/min/1,73m²), 3 Patienten eine erhöhte CC-Konzentration ($1,94 \pm 0,97$ mg/l; Range 1,17 - 3,03 mg/l), 4 Patienten eine erhöhte B2MG-Konzentration ($4,81 \pm 3,87$ mg/l; Range 2,62 - 10,6 mg/l) und 1 Patient eine erhöhte BTP-Konzentration (1,07 mg/l) (Abb.15).

Der Chi-Quadrat-Test ergibt, dass die GN bei Kindern über drei Jahren in signifikantem Zusammenhang zu der nominal skalierten Serumkonzentration von B2MG steht: $\chi^2 = 11,382$ ($p = 0,006$; Cramers V = 0,373): 23,5 % der Patienten mit GN haben erhöhte B2MG-Werte (Tab. 5). Der Vergleichswert Cramers V ist bei der Untersuchung mit B2MG am größten, d.h. hier besteht der stärkste Zusammenhang zwischen einer nicht normalen, in diesem Fall erhöhten Serumkonzentration von B2MG und der Erkrankung Glomerulonephritis.

Auch eine Erhöhung der CC-Konzentration steht in schwach signifikantem Zusammenhang mit einer GN ($\chi^2 = 8,336$; $p = 0,022$; Cramer V = 0,308). Mit einem Cramers V von 0,308 ist der Zusammenhang jedoch schwächer als der von B2MG.

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kreatininclearance nach Schwartz einer GN: 23,5 % der Patienten mit GN weisen eine erniedrigte Kreatininclearance auf ($\chi^2 = 11,291$; $p = 0,008$; Cramer V = 0,307), 76,5 % der Patienten haben eine normale geschätzte GFR. Erhöhungen oder Erniedrigungen der Konzentrationen von Kreatinin und BTP stehen nicht in signifikantem Zusammenhang zu GN.

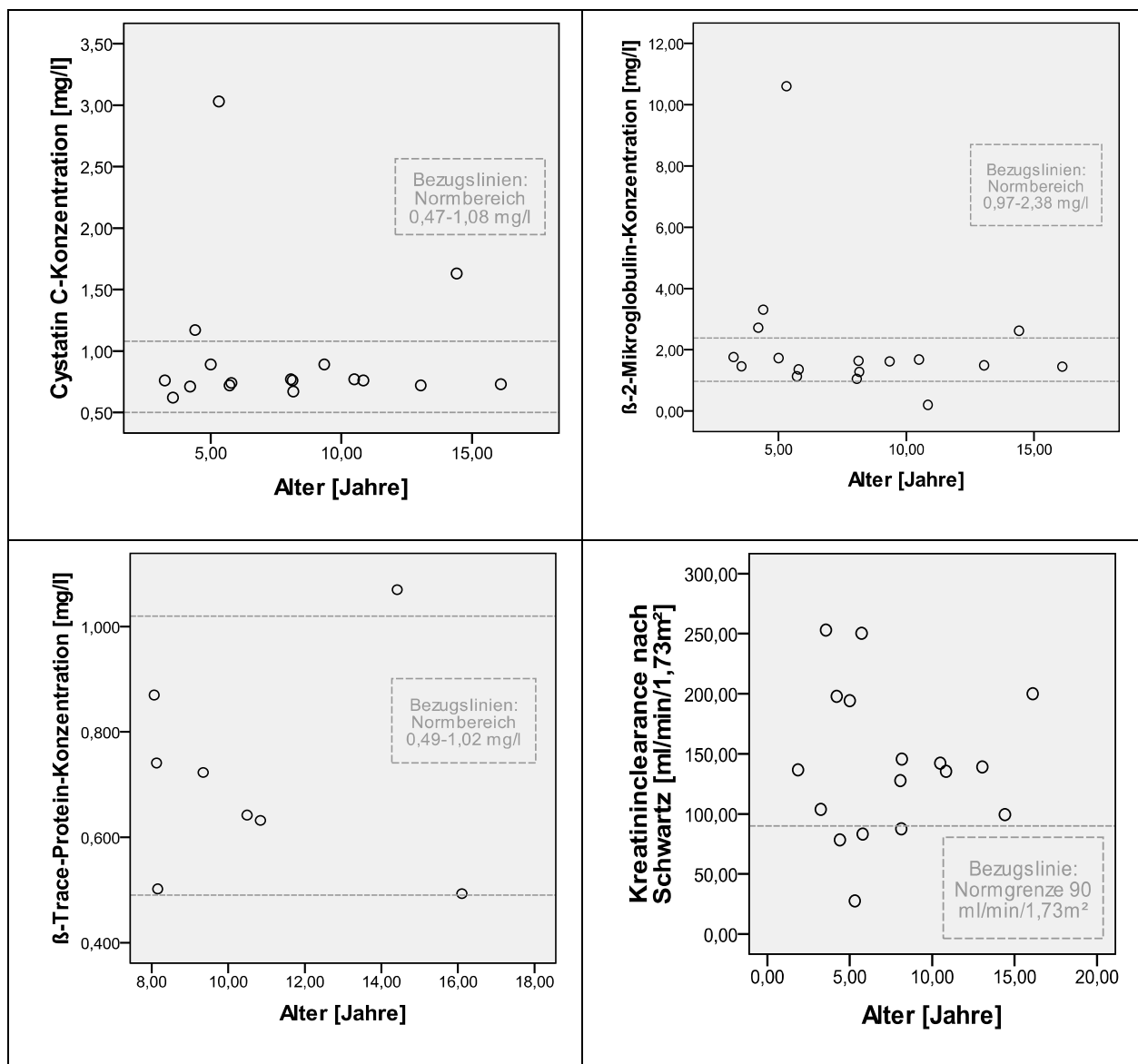


Abbildung 15: Serumkonzentrationen von CC ($n = 17$), B2MG ($n = 17$), BTP ($n = 8$) und Kreatinin ($n = 17$) bei Patienten mit Glomerulonephritis.

Glomerulonephritis	Chi ²		Cramers V	AUC
Cystatin C (≥ 3 Jahre)	n = 17	8,336*	0,308*	0,420
Beta-2-Mikroglobulin (≥ 3 Jahre)	n = 17	11,382*	0,373*	0,587
Beta-Trace Protein (≥ 6 Jahre)	n = 8	1,915	0,192	0,506
Kreatinin (≥ 1 Monat)	n = 17	7,228	0,237	0,621
Kreatininclearance (≥ 1 Monat)	n = 17	11,291**	0,307**	0,463

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 5: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei Glomerulonephritis.

3.3.3 Mikro- und Makrohämaturie

Die Untersuchungsgruppe umfasst neben der Kontrollgruppe 22 Patienten (14 männlich, 8 weiblich) im Alter von 3,22 bis 17,98 Jahren, mittleres Alter $9,47 \pm 4,25$ Jahre. Die Patienten haben eine durchschnittliche Kreatininclearance nach Schwartz von $162,09 \pm 43,37$ ml/min/1,73² (Range 113,32 - 288,03 ml/min/1,73m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt $0,5 \pm 0,13$ mg/dl (0,28 – 0,8 mg/dl). Die mittlere Konzentrationen von CC beträgt $0,84 \pm 0,17$ mg/l (min. 0,45 bis max. 1,35 mg/l), von B2MG $1,36 \pm 0,22$ mg/ml (1,02 - 1,87 mg/l) und BTP $0,69 \pm 0,16$ mg/ml (0,52 - 1,23 mg/ml).

Kein Patient hatte eine erniedrigte Kreatininclearance unter 90 ml/min/1,73 m² oder erhöhte Kreatinin- oder B2MG-Konzentrationen, 2 Patienten hatten eine erhöhte CC-Konzentration ($1,23 \pm 0,17$ mg/l; min 1,11; max. 1,35 mg/l) und 1 Patient eine erhöhte BTP-Konzentration (1,23 mg/l).

Der Chi-Quadrat-Test ergibt, dass die Hämaturie weder in signifikantem Zusammenhang zu der Serumkonzentration von Kreatinin, CC, B2MG noch zu der von BTP steht (Tab. 6). Eine Auswertung des Zusammenhanges zwischen Hämaturie und der Kreatininclearance nach Schwartz konnte nicht durchgeführt werden, da kein Patient eine erniedrigte Kreatininclearance nach Schwartz aufwies.

Hämaturie	Chi ²	Cramers V	AUC
Cystatin C (≥ 3 Jahre)	3,175	0,185	0,506
Beta-2-Mikroglobulin (≥ 3 Jahre)	0,322	0,061	0,334
Beta-Trace Protein (≥ 6 Jahre)	1,167	0,146	0,528
Kreatinin (≥ 1 Monat)	2,295	0,132	0,576
Kreatininclearance (≥ 1 Monat)	0,508	0,065	0,637

" = da keine Patienten mit erniedrigter Kreatininclearance
 ***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 6: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei Hämaturie (n = 22).

3.3.4 Nephrotisches Syndrom (NS)

Die Untersuchungsgruppe umfasst 19 Patienten (14 männlich, 5 weiblich) im Alter von 3,08 bis 17,95 Jahren, mittleres Alter $9,22 \pm 4,61$ Jahre, sowie die oben beschriebene Kontrollgruppe.

Die mittlere Kreatininclearance nach Schwartz beträgt bei den Patienten $157,46 \pm 37,46$ ml/min/1,73m² (min. 77,3 ml/min/1,73m² bis max. 243,33 ml/min/m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt eine Konzentration von $0,52 \pm 0,17$ mg/dl (0,3 – 0,85 mg/dl). Die Werte der LMW-Proteine liegen für CC bei $0,9 \pm 0,24$ mg/l (Range von 0,58 bis 1,63 mg/l), für B2MG bei $1,48 \pm 0,42$ mg/l (1,02 - 2,62 mg/l) und für BTP bei $0,75 \pm 0,18$ mg/l (0,39 - 1,07 mg/l).

Die Werte der Kreatininclearance nach Schwartz und von Kreatinin liegen bei nur bei einem Patienten mit NS nicht im Normbereich ($77,3$ ml/min/1,73m²; $0,74$ mg/dl). 3 Patienten hatten erhöhte CC-Konzentrationen ($1,34 \pm 0,26$ mg/l; min 1,14; max. 1,63 mg/l), 2 Patienten hatten eine erhöhte B2MG-Konzentration ($2,53 \pm 0,13$ mg/l; min 2,43; max. 2,62 mg/l) und 1 Patient eine erhöhte BTP-Konzentration (1,07 mg/l) (Abb.16).

Keine nominal skalierte Konzentrationserhöhung eines der LMW-Proteine oder Kreatinin steht in signifikantem Zusammenhang zu NS (Tab. 7).

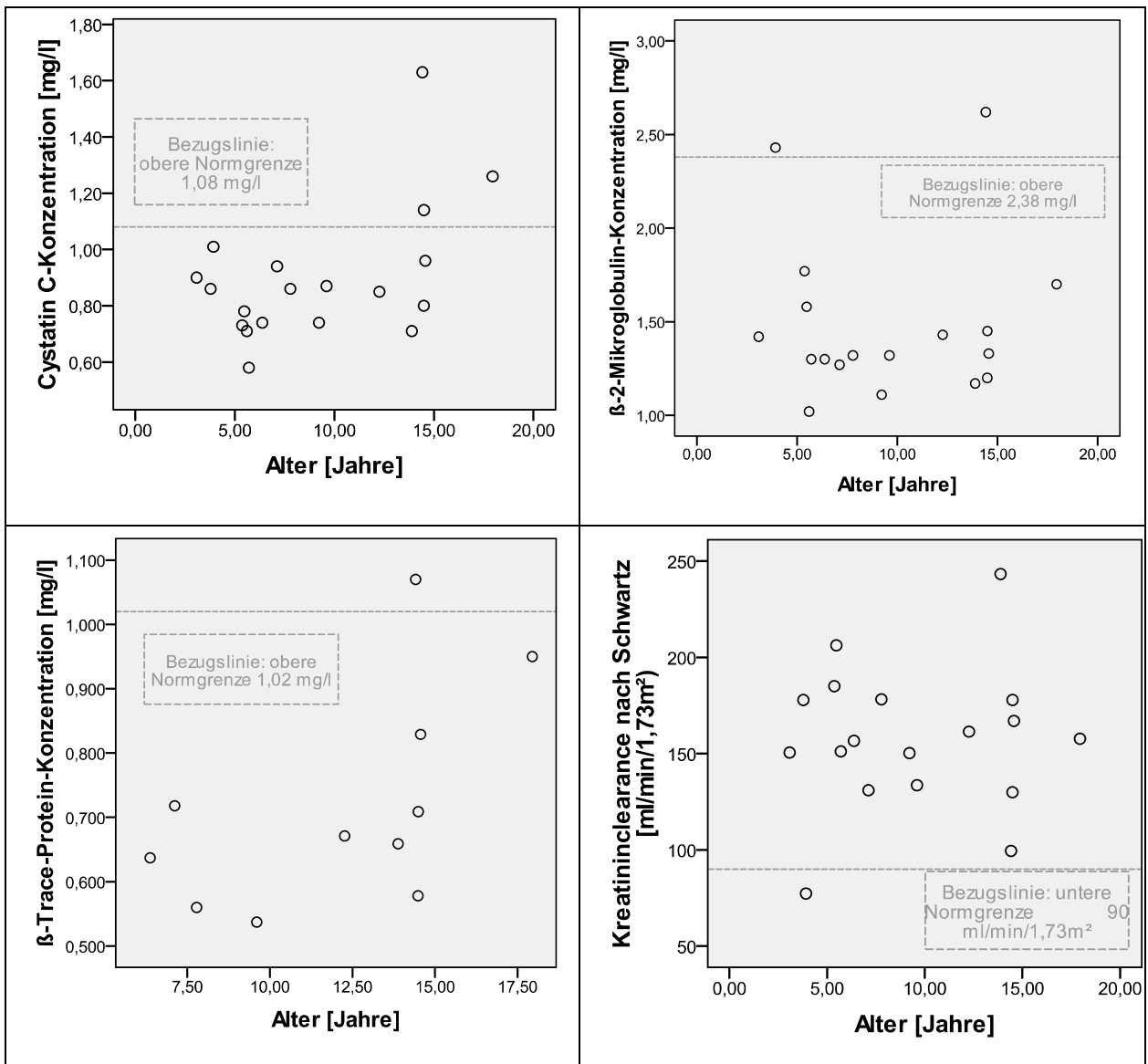


Abbildung 16: Serumkonzentrationen von CC ($n = 19$), B2MG ($n = 18$), BTP ($n = 11$) und die Kreatininclearance ($n = 18$) nach Schwartz bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom.

Nephrotisches Syndrom		Chi ²	Cramers V	AUC
Cystatin C (≥ 3 Jahre)	n = 19	4,306	0,127	0,586
Beta-2-Mikroglobulin (≥ 3 Jahre)	n = 18	3,708	0,211	0,441
Beta-Trace Protein (≥ 6 Jahre)	n = 11	1,167	0,146	0,529
Kreatinin (≥ 1 Monat)	n = 18	5,898	0,213	0,607
Kreatininclearance (≥ 1 Monat)	n = 18	0,335	0,053	0,645

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 7: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei nephrotischem Syndrom.

3.3.5 Nierenzysten

Die Untersuchungsgruppe umfasst neben der Kontrollgruppe 14 Patienten (8 männlich, 6 weiblich) im Alter von 0,03 bis 17,52 Jahren, mittleres Alter $6,95 \pm 5,63$ Jahre.

Die Patienten haben eine durchschnittliche Kreatininclearance nach Schwartz von $129,93 \pm 43,97$ ml/min/1,73² (Range von 43,27 bis 215,16 ml/min/m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt $0,52 \pm 0,2$ mg/dl (0,25 - 0,82 mg/dl). Die mittlere Konzentrationen von CC beträgt $1,07 \pm 0,5$ mg/l (min. 0,7 - max. 2,63 mg/l), von B2MG $1,96 \pm 1,32$ mg/ml (1,24 – 6,39 mg/l) und BTP $0,92 \pm 0,25$ mg/ml (0,57 - 1,29 mg/ml).

3 Patienten hatten eine erniedrigte Kreatininclearance unter 90 ml/min/1,73 m² ($61,98 \pm 17,45$ ml/min/1,73m²; Range 43,27 - 77,8 ml/min/1,73m²), 3 Patienten eine erhöhte CC-Konzentration ($1,22 \pm 0,15$ mg/l; Range 1,12 - 1,39 mg/l), je 1 Patient hatte eine erhöhte B2MG-Konzentration (2,64 mg/l) und eine erhöhte BTP-Konzentration (1,12 mg/l) (Abb. 17).

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der nominal skalierten Erniedrigung der Kreatininclearance nach Schwartz und zystischen Nierenerkrankungen:

21,43 % der Patienten mit Nierenzysten weisen eine erniedrigte Kreatininclearance auf ($\chi^2 = 8,685$; p = 0,022; Cramer V = 0,272) (Tab. 8). Mit einem Cramers V von 0,272 ist dieser Zusammenhang nicht sehr stark.

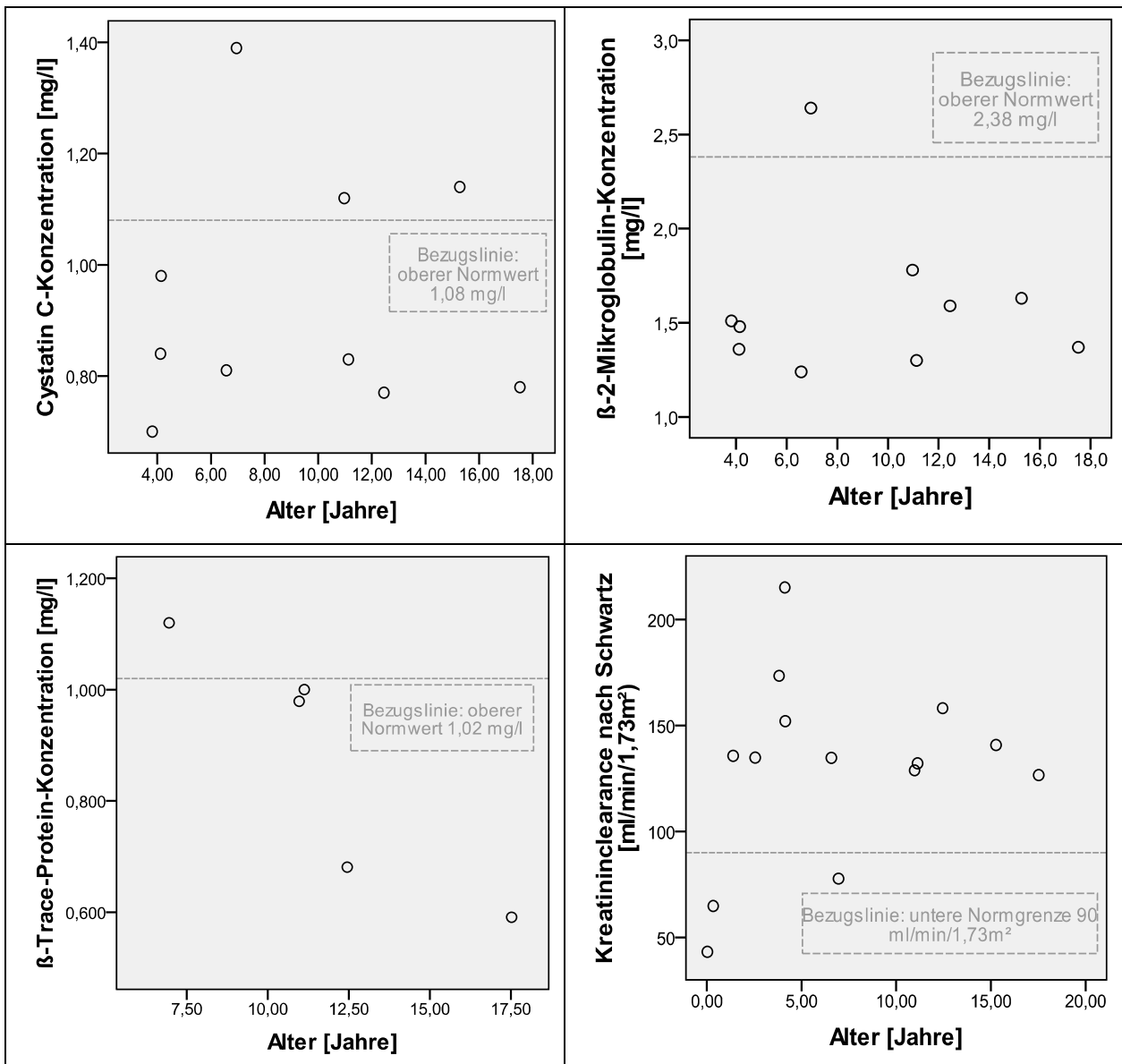


Abbildung 17: Serumkonzentrationen von CC ($n = 10$), B2MG ($n = 10$), BTP ($n = 5$) und die Kreatininclearance nach Schwartz ($n = 14$) bei Patienten mit Nierenzysten.

Mit einem Cramers V von 0,434 ist der Zusammenhang zwischen einer nominalen CC-Erhöhung und Patienten mit Nierenzysten deutlich stärker. 30 % der Patienten ab drei Jahren mit dieser Erkrankung zeigten im Test eine CC-Konzentration über 1,08 mg/l ($\chi^2 = 15,264$; $p = 0,005$; Cramer V = 0,434).

Serumkonzentrationsveränderung von Kreatinin, B2MG und BTP stehen nicht in signifikantem Zusammenhang mit einer zystischen Nierenerkrankung.

Nierenzysten		Chi ²	Cramers V	AUC
Cystatin C (≥ 3 Jahre)	n = 10	15,264**	0,434**	0,632
Beta-2-Mikroglobulin (≥ 3 Jahre)	n = 10	2,440	0,179	0,529
Beta-Trace Protein (≥ 6 Jahre)	n = 5	3,604	0,271	0,732
Kreatinin (≥ 1 Monat)	n = 14	8,020	0,253	0,570
Kreatininclearance (≥ 1 Monat)	n = 14	8,685*	0,272**	0,448

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 8: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei Nierenzysten.

3.3.6 Proteinurie

Die Untersuchungsgruppe umfasst 20 Patienten (10 männlich, 10 weiblich) im Alter von 4,01 bis 16,38 Jahren, mittleres Alter $11,28 \pm 3,41$ Jahre, sowie die Kontrollgruppe.

Die mittlere Kreatininclearance nach Schwartz beträgt bei den Patienten $144,24 \pm 23,49$ ml/min/1,73m² (min. 91,28 ml/min/1,73m² bis max. 187,0 ml/min/m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt $0,60 \pm 0,17$ mg/dl (0,39 - 0,94 mg/dl). Die Werte der LMW-Proteine liegen für CC bei $0,87 \pm 0,28$ mg/l (Range von 0,6 bis 1,9 mg/l), für B2MG bei $1,47 \pm 0,26$ mg/l (1,08 - 1,98 mg/l) und für BTP bei $0,69 \pm 0,13$ mg/l (0,51 - 0,96 mg/l).

Nur 3 Patienten zeigen eine erhöhte Serumkonzentration von CC: $1,37 \pm 0,46$ mg/l (min. 1,1 mg/l; max. 1,9 mg/l). Ansonsten zeigten sich keine abnormalen Serumkonzentrationen in dieser Gruppe.

Eine nominelle Erhöhung der CC-Serumkonzentration bei Kindern ab 3 Jahren steht in schwach signifikantem Zusammenhang der Erkrankung Proteinurie. 15 % der Patienten mit Proteinurie hatten erhöhte CC-Konzentrationen ($\chi^2 = 6,859$; p = 0,032; Cramer V = 0,275).

Weder die Serumkonzentration von B2MG noch die von BTP, Kreatinin oder die Kreatininclearance nach Schwartz stehen in signifikantem Zusammenhang zur Proteinurie (Tab. 9).

Proteinurie	Chi ²	Cramers V	AUC
Cystatin C (ab 3 Jahre)	6,859*	0,275*	0,483
Beta-2-Mikroglobulin (ab 3 Jahre)	0,291	0,059	0,467
Beta-Trace Protein (ab 6 Jahre)	0,347	0,077	0,496
Kreatinin (ab 1 Monat)	3,829	0,171	0,713
Kreatininclearance (ab 1 Monat)	0,567	0,068	0,553

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 9: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP Kreatinin und der Kreatininclearance bei Proteinurie (n = 20).

3.3.7 Stenose der ableitenden Harnwege

Die Untersuchungsgruppe umfasst neben der Kontrollgruppe 44 Patienten (34 männlich, 10 weiblich) im Alter von 0,09 bis 16,00 Jahren, mittleres Alter $4,72 \pm 4,45$ Jahre.

Die Patienten haben eine durchschnittliche Kreatininclearance nach Schwartz von $144,37 \pm 49,6$ ml/min/1,73m² (Range: 5,11 - 275,00 ml/min/1,73m²), die mittlere Konzentrationen von Kreatinin beträgt $0,67 \pm 1,82$ mg/dl (Range 0,08 - 12,39 mg/dl), von CC $1,22 \pm 1,64$ mg/l (min. 0,62 - max. 11,7 mg/l), von B2MG $3,25 \pm 10,19$ mg/ml (0,86 - 68,5 mg/l) und BTP $1,64 \pm 4,72$ mg/ml (0,56 - 30,7 mg/ml).

3 Patienten hatten eine erniedrigte Kreatininclearance unter 90 ml/min/1,73 m² ($50,58 \pm 40,36$ ml/min/1,73m²; Range 5,11 - 82,17 ml/min/1,73m²), 3 Patienten eine erhöhte CC-Konzentration ($4,76 \pm 6,01$ mg/l; Range 1,09 - 11,7 mg/l), 1 Patient hatte eine erhöhte Kreatinin-Konzentration (12,39 mg/dl) eine erhöhte B2MG-Konzentration (68,5 mg/l) und eine erhöhte BTP-Konzentration (30,7 mg/l) (Abb. 18).

Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer nominellen Erhöhung der Serumkonzentration von CC und einer Stenose an den ableitenden Harnwegen: 12,0 % der Patienten mit Stenose zeigen eine Erhöhung der CC - Konzentration ($\chi^2 = 5,194$; p = 0,044; Cramer V = 0,233) (Tab.10). Mit einem Cramers V von 0,233 ist CC von den in diesem Fall untersuchten Laborparametern der, dessen Erhöhung den stärksten Zusammenhang mit einer Stenose der ableitenden Harnwege hat.

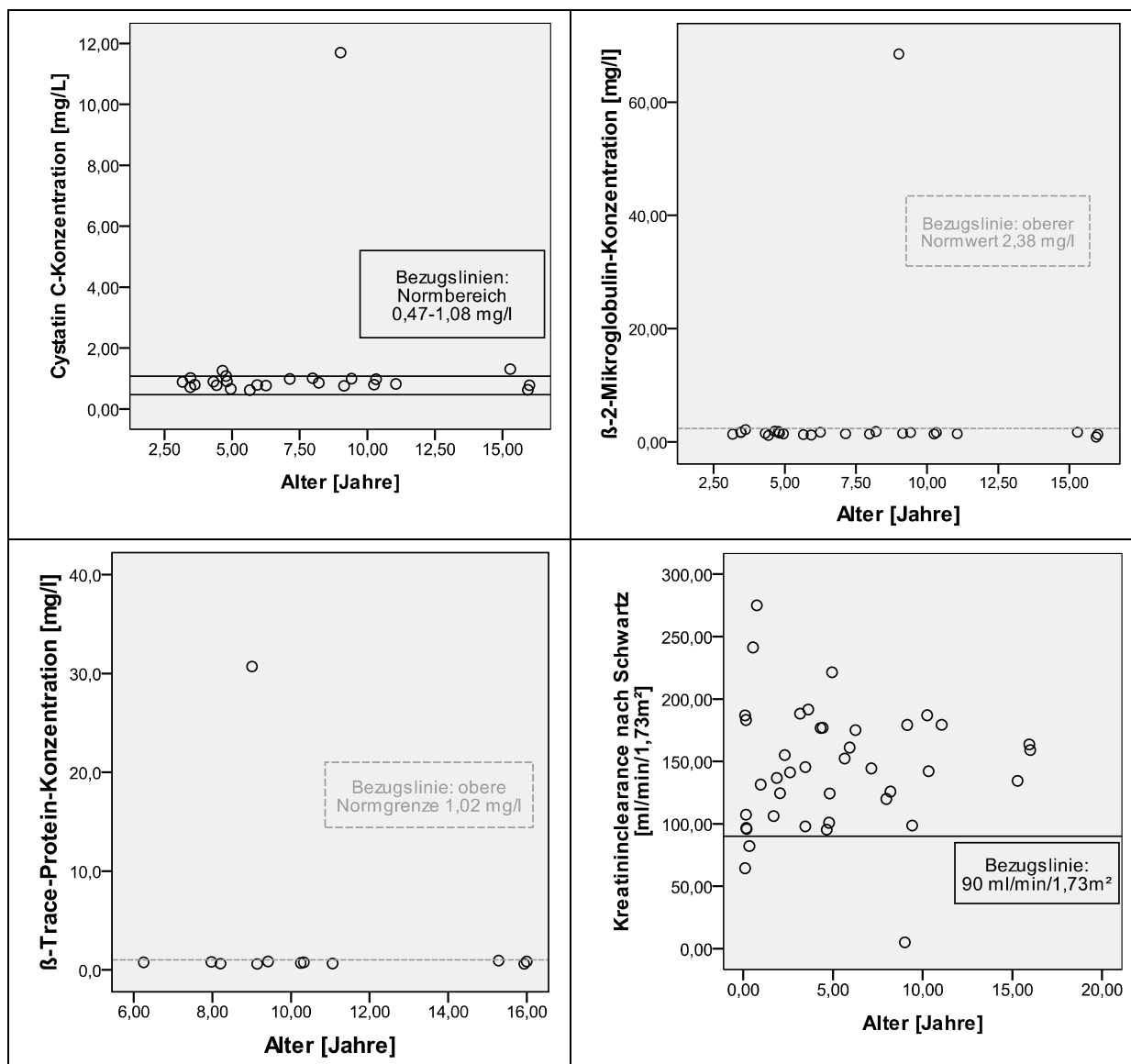


Abbildung 18: Kreatininclearance nach Schwartz ($n = 40$) und die Konzentrationen von CC ($n = 25$), B2MG ($n = 24$) und BTP ($n = 12$) bei Patienten mit Stenosen der ableitenden Harnwege.

31,8 % der Patienten mit Stenose der ableitenden Harnwege haben normale Kreatininkonzentrationen im Serum, bei 65,9 % sind diese erniedrigt, bei 2,3 % war die Konzentration erhöht ($\chi^2 = 6,900$, $p = 0,022$, Cramers-V = 0,211)(Tab. 10).

B2MG und BTP zeigen keine signifikanten Korrelationen zu einer Erkrankung mit Stenose der ableitenden Harnwege. Auch für die Kreatininclearance nach Schwartz lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge feststellen.

Stenose	Chi ²		Cramers V	AUC
Cystatin C (ab 3 Jahre)	n = 25	5,194*	0,233*	0,620
Beta-2-Mikroglobulin (ab 3 Jahre)	n = 24	0,503	0,075	0,604
Beta-Trace Protein (ab 6 Jahre)	n = 12	1,006	0,134	0,702
Kreatinin (ab 1 Monat)	n = 40	6,900*	0,211*	0,434
Kreatininclearance (ab 1 Monat)	n = 40	1,508	0,103	0,519

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 10: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei Patienten mit Stenosen der ableitenden Harnwege.

Für den von uns berechneten oberen Normwert für CC von 1,08 mg/l berechnet die ROC-Analyse bei unserem Kollektiv aus Kontrollgruppe und Patienten mit Stenose der ableitenden Harnwege, dass mit einer Spezifität von 98,6 % bei einer Sensitivität von 18,5 % eine Erkrankung, in diesem Fall die Stenose vorliegt. Für B2MG (oberer Grenzwert 2,38 mg/l) beschreibt die ROC-Analyse eine Spezifität von 98,5 %, bei einer Sensitivität von 7,4 %. Für BTP mit einer oberen Serumnormkonzentration ab 1,02 mg/l konnten die Werte nicht genau ermittelt werden, bei einer Konzentration von 0,99 mg/l liegt die Spezifität bei 97,7 % mit einer Sensitivität von 15,4 %, bei 1,8 mg/l bei 100 %iger Spezifität mit einer Sensitivität von 15,4 % zur Demaskierung einer Erkrankung.

Das Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität zur Unterscheidung eines Gesunden von einem Nierenerkrankten, in diesem Fall mit einer Stenose der ableitenden Harnwege, ist für über Sechsjährigen bei BTP am besten (AUC = 0,702) (Abb. 19, Tab. 10)). Für jüngere Patienten ab drei Jahren mit Harntraktstenosen hat CC mit einer AUC = 0,620 das größte Maß der Güte.

Bei einer BTP-Konzentration von 0,76 mg/l findet sich ein optimales Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität eine Erkrankung zu demaskieren (Sensitivität: 61,5 %, Spezifität: 30,5 %). Die Spezifität bei Werten über 1,0 mg/l beträgt 97,7 %.

Für Cystatin C liegt der Grenzwert mit einer Sensitivität von 59,3 % und einer Spezifität von 49,3 % bei 0,81 mg/l. Steigt die CC-Konzentration bei Patienten mit Stenose der

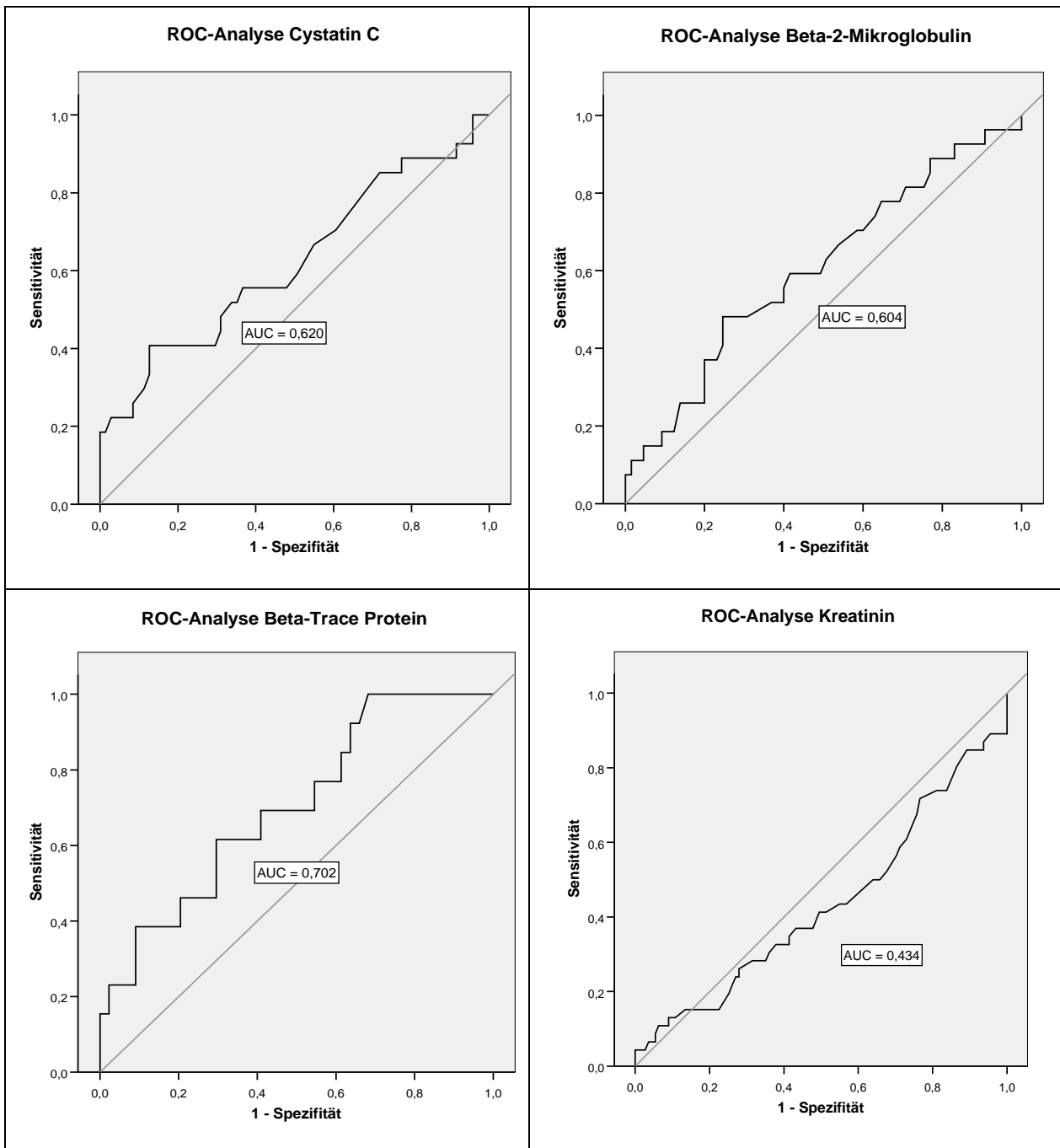


Abbildung 19: ROC-Analysen Cystatin C ($n = 25$), Beta-2-Mikroglobulin ($n = 24$), Beta-Trace Protein ($n = 12$) und Kreatinin ($n = 40$) mit Angabe der AUC für Patienten mit Stenosen der ableitenden Harnwege.

ableitenden Harnwege über 1,08 mg/l ergibt sich eine Spezifität von über 97,7 %, einen gesunden Probanden als gesund zu erkennen.

3.3.8 Vesiko-ureteraler Reflux (VUR)

Die Untersuchungsgruppe umfasst 31 Patienten (16 männlich, 15 weiblich) im Alter von 0,04 bis 15,50 Jahren, mittleres Alter $5,01 \pm 4,57$ Jahre, sowie die Kontrollgruppe.

Die mittlere Kreatininclearance nach Schwartz beträgt bei den Patienten $112,74 \pm 37,2$ ml/min/1,73m² (min. 6,86 ml/min/1,73m² bis max. 199,76 ml/min/m²). Kreatinin erreicht im Durchschnitt $0,62 \pm 0,64$ mg/dl (0,27 - 4,0 mg/dl). Die Werte der LMW-Proteine liegen für CC bei $1,07 \pm 0,34$ mg/l (Range von 0,63 - 2,16 mg/l), für B2MG bei $2,02 \pm 0,93$ mg/l (1,27 - 6,08 mg/l) und für BTP bei $1,01 \pm 0,34$ mg/l (0,61 - 2,08 mg/l).

6 Patienten hatten eine erniedrigte Kreatininclearance unter 90 ml/min/1,73 m² ($59,68 \pm 27,93$ ml/min/1,73m²; Range 6,86 - 83,83 ml/min/1,73m²), 2 Patienten eine erhöhte Kreatinin-Konzentration ($2,38 \pm 2,29$ mg/dl; Range 0,76 - 4,0 mg/dl). 1 Patient hatte eine erhöhte B2MG-Konzentration (2,42 mg/l) und einer eine erhöhte BTP-Konzentration (1,02 mg/l) (Abb. 20).

Die Kreatininclearance nach Schwartz ist bei 21,4% der Patienten mit VUR erniedrigt ($\chi^2 = 11,797$, $p = 0,003$, Cramers-V = 0,300).

61,3 % der Patienten mit Vesiko-Ureteralem-Reflux haben normale Kreatininkonzentrationen im Serum, bei 32,3 % sind diese erniedrigt, bei 6,5 % erhöht ($\chi^2 = 9,053$, $p = 0,013$, Cramers-V = 0,252) (Tab.11).

Die Konzentrationen von CC, B2MG und BTP zeigen keine signifikante Korrelation zu VUR.

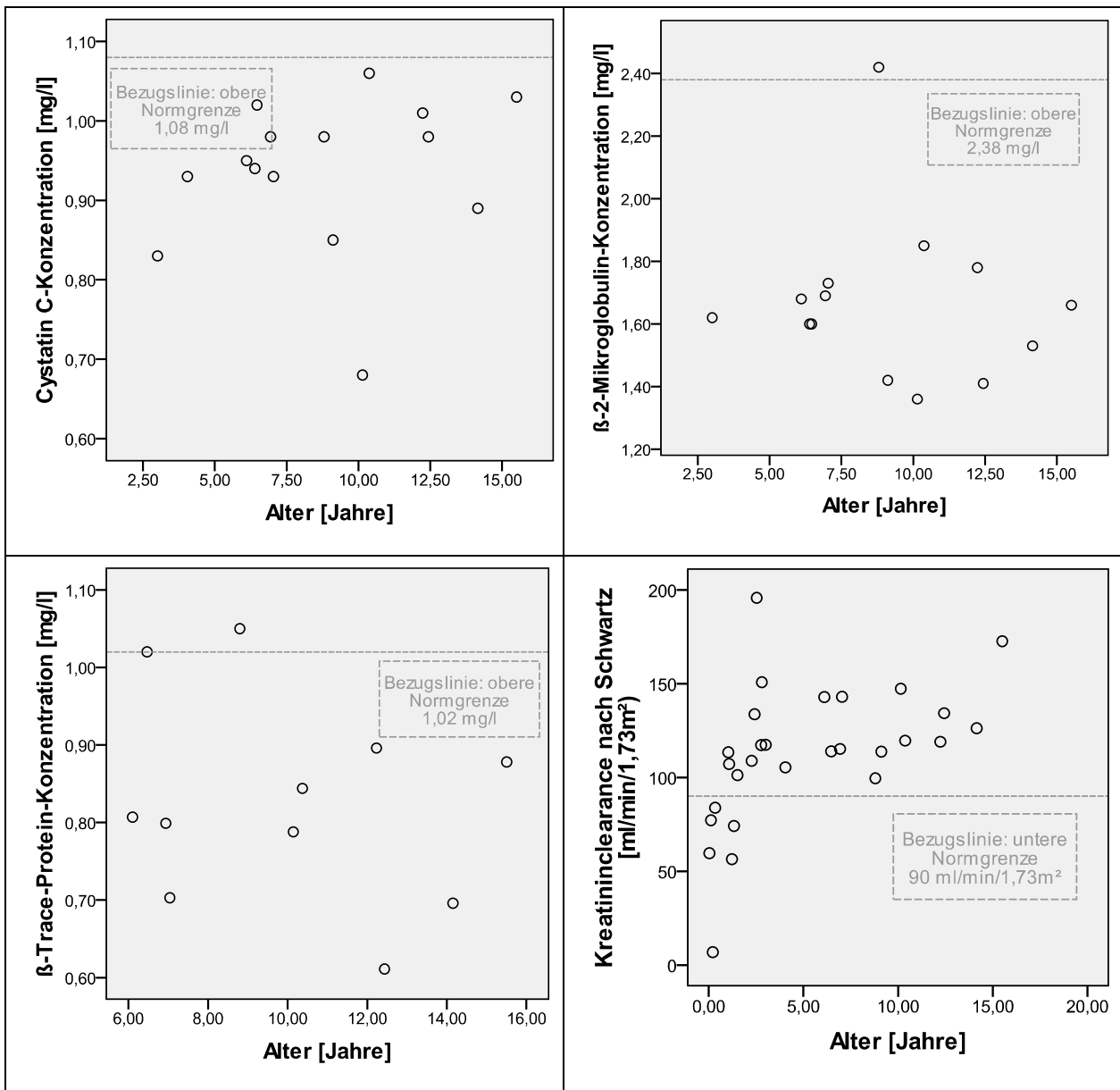


Abbildung 20: Kreatininclearance nach Schwartz ($n = 28$) und die Konzentrationen von CC ($n = 15$), B2MG ($n = 14$) und BTP ($n = 11$) bei Patienten mit vesiko-ureteralem Reflux..

VUR		Chi ²	Cramers V	AUC
Cystatin C (ab 3 Jahre)	n = 15	0,214	0,050	0,754
Beta-2-Mikroglobulin (ab 3 Jahre)	n = 14	1,466	0,136	0,688
Beta-Trace Protein (ab 6 Jahre)	n = 11	1,167	0,146	0,774
Kreatinin (ab 0 Jahre)	n = 28	9,053*	0,252*	0,599
Kreatininclearance (ab 0 Jahre)	n = 28	11,797**	0,300**	0,274

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 11: Statistische Analyse von CC, B2MG, BTP, Kreatinin und der Creatininclearance nach Schwartz bei vesiko-ureteralem Reflux.

In der ROC-Analyse weist CC mit einer AUC von 0,754 das beste Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität zur Demaskierung von nierenkranken Patienten auf, in diesem Fall Patienten ab drei Jahren mit VUR (Abb. 21, Tab.11). Für ältere Patienten hat BTP mit einer AUC von 0,774 die besten Werte. Das optimalste Verhältnis von Sensitivität (73,3 %) und Spezifität (73,2 %) zur Detektierung eines Nierenkranken (hier mit VUR) liegt bei einer CC-Konzentration von 0,925 mg/l. Bei der von uns berechneten oberen Normgrenze für die CC-Konzentration von 1,08 mg/l ergibt sich eine Spezifität von 98,6 %, dass als gesund getestete Probanden tatsächlich gesund sind.

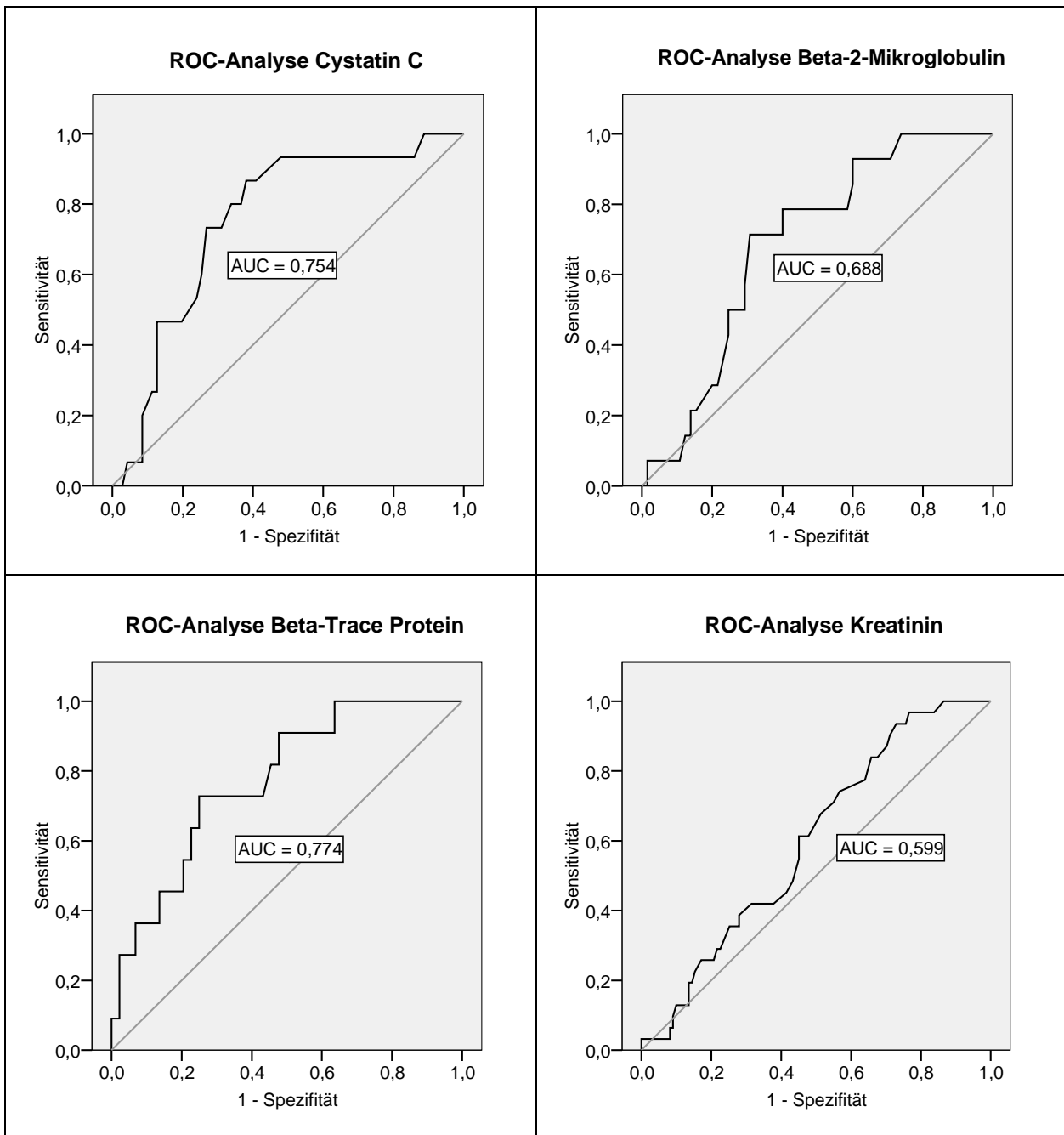


Abbildung 21: ROC-Analysen von Cystatin C ($n = 15$), Beta-2-Mikroglobulin ($n = 14$), Beta-Trace Protein ($n = 11$) und Kreatinin ($n = 28$) mit Angabe der AUC für Patienten mit Vesiko-Ureteralem Reflux.

3.4 Veränderung von Kreatinin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein im Verlauf einer Krankheit am Beispiel einzelner Probanden

Im Folgenden soll das Verhalten der drei LMW-Proteine und Kreatinin im Verlauf einer Krankheit betrachtet werden. Hierzu wurden die entsprechenden Laborwerte von vier Patienten der Nephrologischen Ambulanz der Bonner Universitätskinderklinik, bestimmt im Laufe einiger Jahre, über die Zeit aufgezeichnet.

3.4.4 Patient mit beidseitiger Nierenhypoplasie

Bei einem Patienten mit beidseitiger Nierenhypoplasie werden die Konzentrationen von CC, B2MG, BTP und Kreatinin zur Kontrolle der Nierenfunktion im Verlauf von 3,5 Jahren gemessen (Abb. 22). Während zu Beginn der Kontrollen alle vier Parameter im Normbereich liegen, steigen CC und BTP im ersten halben Jahr über den oberen Grenzwert, während sich bei B2MG und Kreatinin erst nach eineinhalb Jahren, also mit einer Verzögerung von einem Jahr, bei einzelnen Kontrollen erhöhte Werte messen lassen. Konstant erhöhte Konzentrationen treten bei diesen Parametern zwei Jahre nach der ersten Kontrollmessung auf. Sie bewegen sich in einem Bereich zwischen 20 und 50% über der Norm. Die Serumkonzentrationen von CC und BTP steigen im Verlauf des ersten Jahres auf das Doppelte des Normwertes (200 %) an. In diesem Bereich halten sich die Werte. BTP variiert in größeren Amplituden als CC.

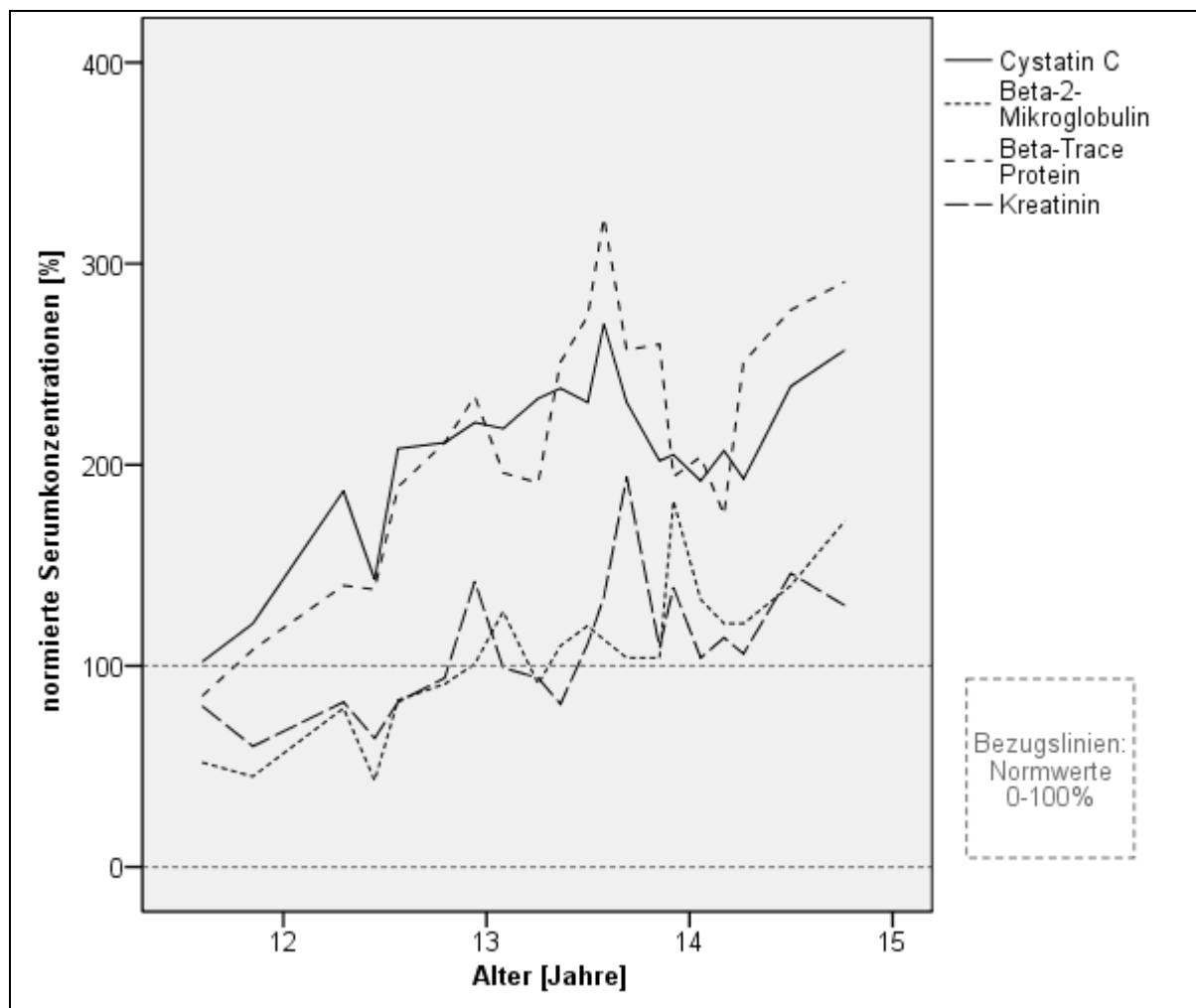


Abbildung 22: Verlauf der Serumkonzentrationen von CC, B2MG, BTP und Kreatinin bei einem Patienten mit beidseitiger Nierenhypoplasie.

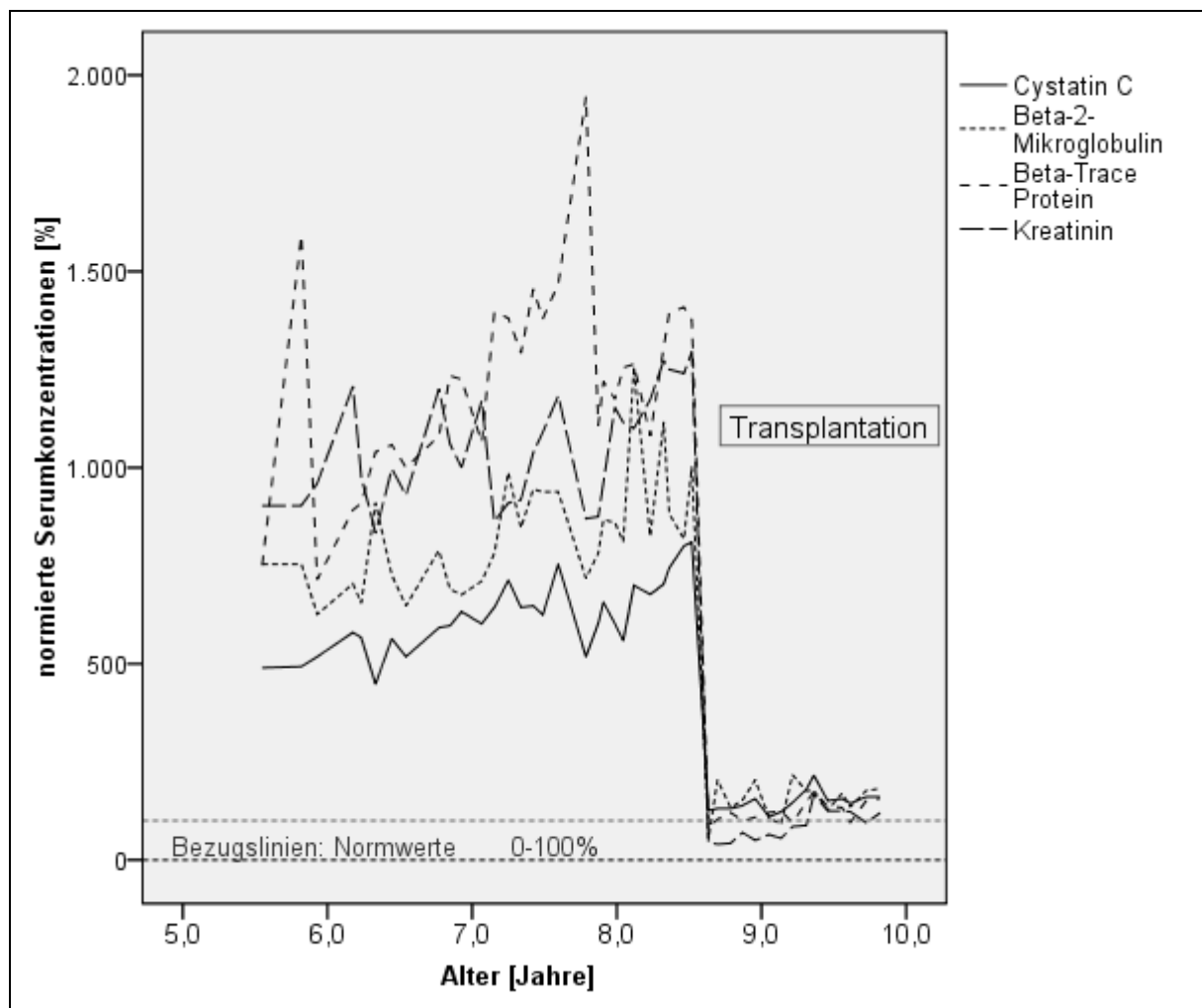


Abbildung 23: Verlauf der Serumkonzentrationen von CC, B2MG, BTP und Kreatinin bei einem Patienten mit Nierentransplantation.

3.4.1 Patient mit Nierentransplantation

Im Zeitraum vor der Transplantation weisen CC, B2MG, BTP sowie Kreatinin deutlich Serumkonzentrationen oberhalb der Norm auf (Abb. 23). CC hat mit 500 - 700 % die geringste Erhöhung, schwankt jedoch im Verhältnis zu BTP, aber auch Kreatinin eher wenig in seinen Werten. Nach der Transplantation einer Niere fallen alle Parameter. Während sich Kreatinin zunächst im mittleren Normbereich befindet um dann allmählich zu steigen, fällt BTP auf Konzentrationen knapp über der oberen Grenze der Normwerte. Auch BTP steigt im Verlauf weiter an. CC hält sich deutlicher über seinem oberen Grenzbereich, ebenso wie B2MG. B2MG zeigt allerdings von Kontrolle zu Kontrolle starke Schwankungen der Konzentration.

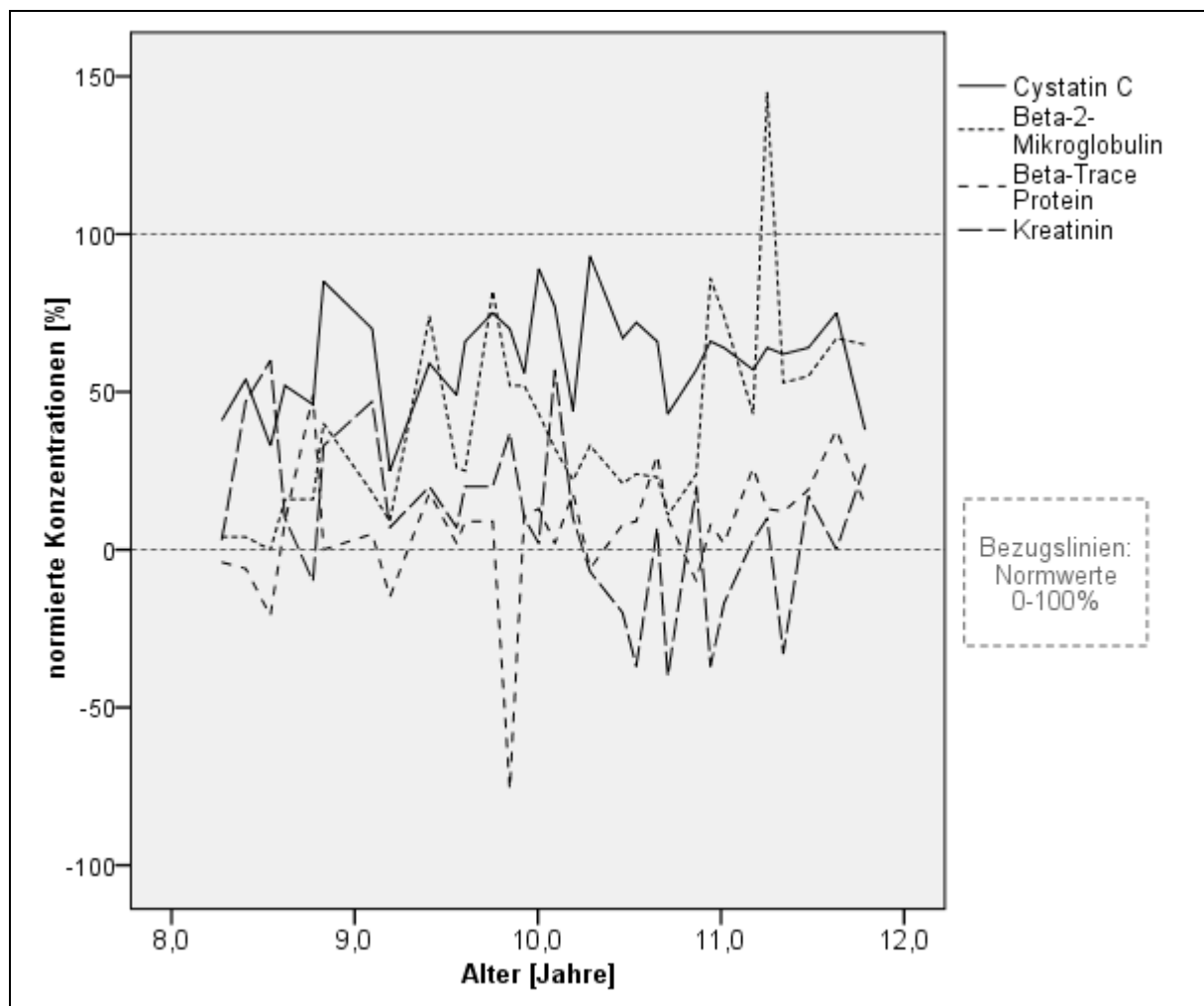


Abbildung 24: Verlauf der Serumkonzentrationen von CC, B2MG, BTP und Kreatinin bei einem Patienten mit nephrotischem Syndrom.

3.4.2 Patient mit nephrotischem Syndrom

Die Nierenfunktion des Patienten mit einem nephrotischem Syndrom wird über vier Jahre hinweg kontrolliert (Abb. 24). CC hält sich über die ganze Zeit im Normbereich. B2MG steigt bei einer Kontrollbestimmung über den oberen Grenzwert hinaus ($r = 0,617$, $p < 0,001$). BTP zeigt einige Unterschreitungen des Normbereiches, steigt aber insgesamt an ($r = 0,405$, $p = 0,021$). Kreatinin sinkt im Verlauf immer wieder unter den Grenzwert von $0,5\text{mg/dl}$ ($r = -0,408$, $p = 0,021$).

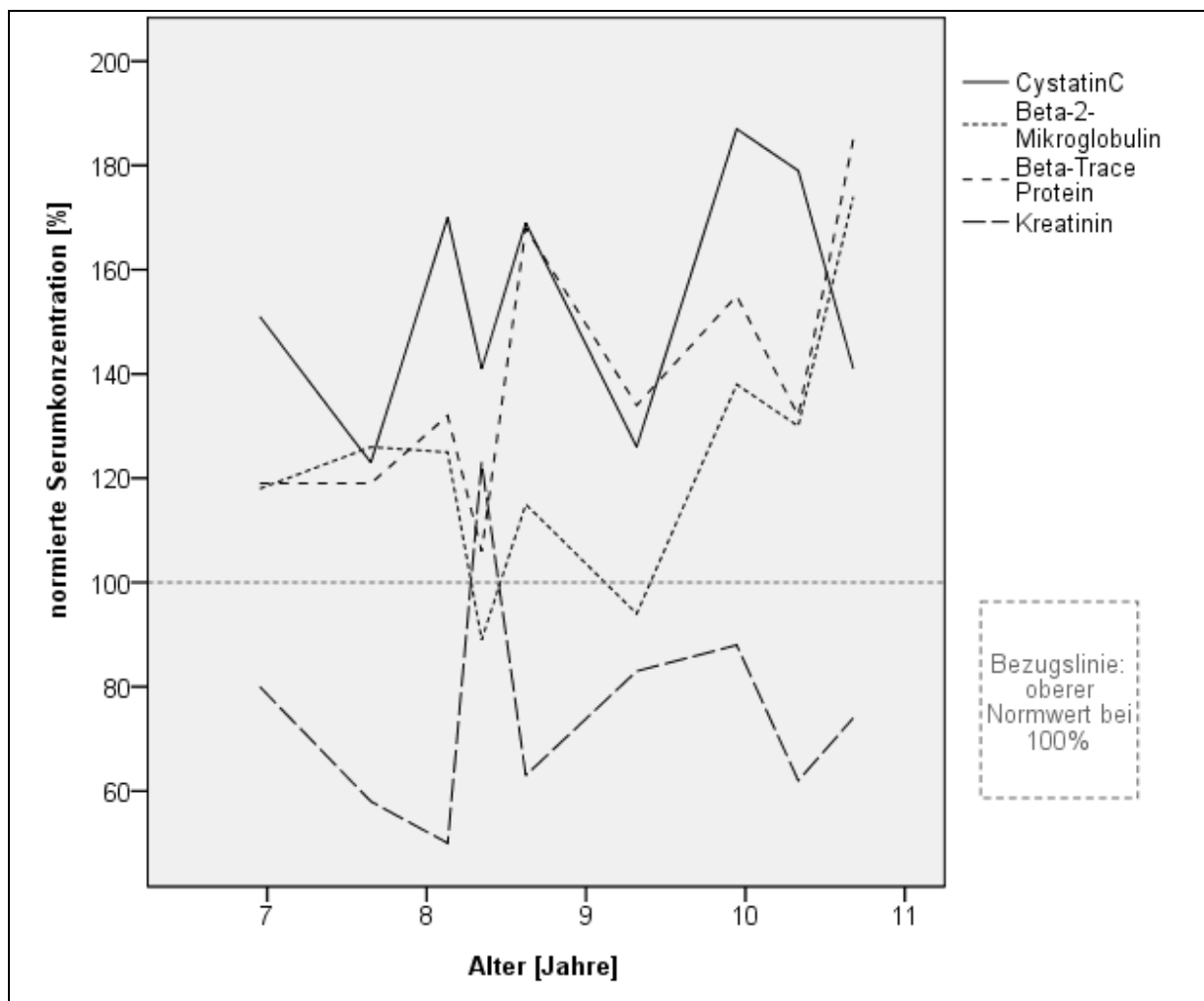


Abbildung 25: Verlauf der Serumkonzentrationen von CC, B2MG, BTP und Kreatinin bei einem Patienten mit Zystennieren.

3.4.3 Patient mit polyzystischer Nierenerkrankung

Bei einem Patienten mit Zystennieren werden CC, B2MG, BTP und Kreatinin im Verlauf von vier Jahren kontrolliert (Abb. 25). Die Kreatininkonzentration liegt in der gesamten Zeit bis auf einen Ausreißer innerhalb der altersentsprechenden Normbereiche. Die Konzentrationen der drei LMW-Proteine liegen oberhalb der Norm. Nur BTP steigt signifikant ($r = 0,756$, $p = 0,011$).

3.5 Korrelationen zwischen der Konzentration der Low-Molecular-Weight-Proteine und extrarenalen Parametern

Die Labordaten des Gesamtkollektivs sowie allein die der Patienten bzw. der Kontrollgruppe werden im Folgenden herangezogen, um Korrelationen von CC, B2MG und BTP mit dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem Body-Mass-Index (BMI) zu bestimmen. Um eine Abhängigkeit der Parameter vom Geschlecht zu überprüfen, wird der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Außerdem werden die Beziehungen der Serumkonzentration von Natrium (Na), Kalium (K), Chlorid (Cl), Kalzium (Ca), anorganische Phosphate, Harnstoff und C-Reaktives Protein (CRP) beschrieben.

Bei der Analyse bzgl. des Alters wird die Stichprobe zum Einen als Ganzes betrachtet, zum Anderen in verschiedene Gruppen unterteilt: So wird zunächst die Konzentration der Laborparameter zu den ersten Lebensjahren korreliert, danach die jüngsten Probanden im Säuglingsalter bzw. im Kleinkindalter ausgeschlossen. Der Übergang vom Kindes- zum Jugendalter wird, entsprechend der Schwartz-Formel, auf 12 Jahre gelegt. Davon ausgehend wird zusätzlich der Zeitraum bis zu einem Alter von 12 Jahren berücksichtigt und die Korrelation zwischen Alter und LMW-Protein-Konzentration bei einem Alter von 12 bis 18 Jahren analysiert.

Die folgenden Angaben gelten für die Analysen der Altersabhängigkeit aller drei LMW-Proteine.

Die gesamte Gruppe besteht aus 430 Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von $6,78 \pm 5,1$ Jahren. Die Gruppe der Patienten umfasst 321 Kinder und Jugendliche mit einem mittleren Alter von $6,91 \pm 5,11$ Jahren.

Die Probanden der Kontrollgruppe haben ein durchschnittliches Alter von $6,4 \pm 5,08$ Jahren. Sie setzt sich aus 11 Probanden unter einem Jahr ($0,34 \pm 0,32$ Jahre), 37 unter 3 Jahren ($1,5 \pm 0,92$ Jahre) und 72 ab 3 Jahren ($8,91 \pm 4,47$ Jahre). 90 Probanden sind unter 12 Jahre alt ($4,61 \pm 3,51$ Jahre), 19 sind 12 Jahre und älter ($14,88 \pm 1,45$ Jahre).

3.5.1 Cystatin C

3.1.1.1 Alter

Alter und CC-Konzentration im Serum des gesamten untersuchten Kollektivs, bestehend aus 430 Probanden (mittleres Alter $6,78 \pm 5,1$ Jahre) zeigen einen signifikanten Zusammenhang ($r = -0,149$, $p = 0,02$). Im ersten Lebensjahr (55 Probanden, durchschnittliches Alter $0,35 \pm 0,28$ Jahre) besteht eine negative Korrelation nach Spearman von $r = -0,514$ ($p < 0,001$) (Tab. 12). Ab dem ersten Lebensjahr (375 Probanden, durchschnittliches Alter $7,72 \pm 4,79$ Jahre) dagegen korrelieren Alter und CC-Konzentration im Serum signifikant positiv ($r = 0,124$, $p = 0,017$).

Ausschließlich die Gruppe der Patienten betrachtet ergibt sich eine mit $p = 0,001$ signifikante Korrelation von $r = -0,187$.

Die Probanden der Kontrollgruppe haben ein durchschnittliches Alter von $6,4 \pm 5,08$ Jahren. Sie setzt sich aus 11 Probanden unter einem Jahr ($0,34 \pm 0,32$ Jahre), 37 unter 3 Jahren ($1,5 \pm 0,92$ Jahre) und 72 ab 3 Jahren ($8,91 \pm 4,47$ Jahre).

Alter und CC-Konzentration im Serum der gesamten Kontrollgruppe lassen keine signifikanten Zusammenhänge feststellen (Abb. 26). Trennt man hingegen die Gruppe auf, in Probanden im Säuglingsalter (bis 1 Jahr), im Kleinkindalter (1 bis 3 Jahre), im Kindesalter (3 bis 12 Jahre) und im Jugendalter (älter als 12 Jahre), so lassen sich deutliche Unterschiede der Serumkonzentrationen von CC erkennen: Die Korrelationen zeigen, dass bei Säuglingen die Konzentration von CC im Laufe des ersten Lebensjahrs signifikant fällt ($r = -0,830$, $p = 0,003$). Im Kleinkindalter sinkt die Serumkonzentration von CC weiter signifikant ($r = -0,456$, $p = 0,022$). Über die ersten drei Lebensjahre gesehen sinkt die CC-Konzentration mit $r = -0,707$ ($p < 0,001$).

Bei den Kindern ab dem 4. Lebensjahr bleibt die CC Konzentration konstant ($r = 0,116$, $p = 0,334$), sowohl im Kindes- als auch im Jugendalter.

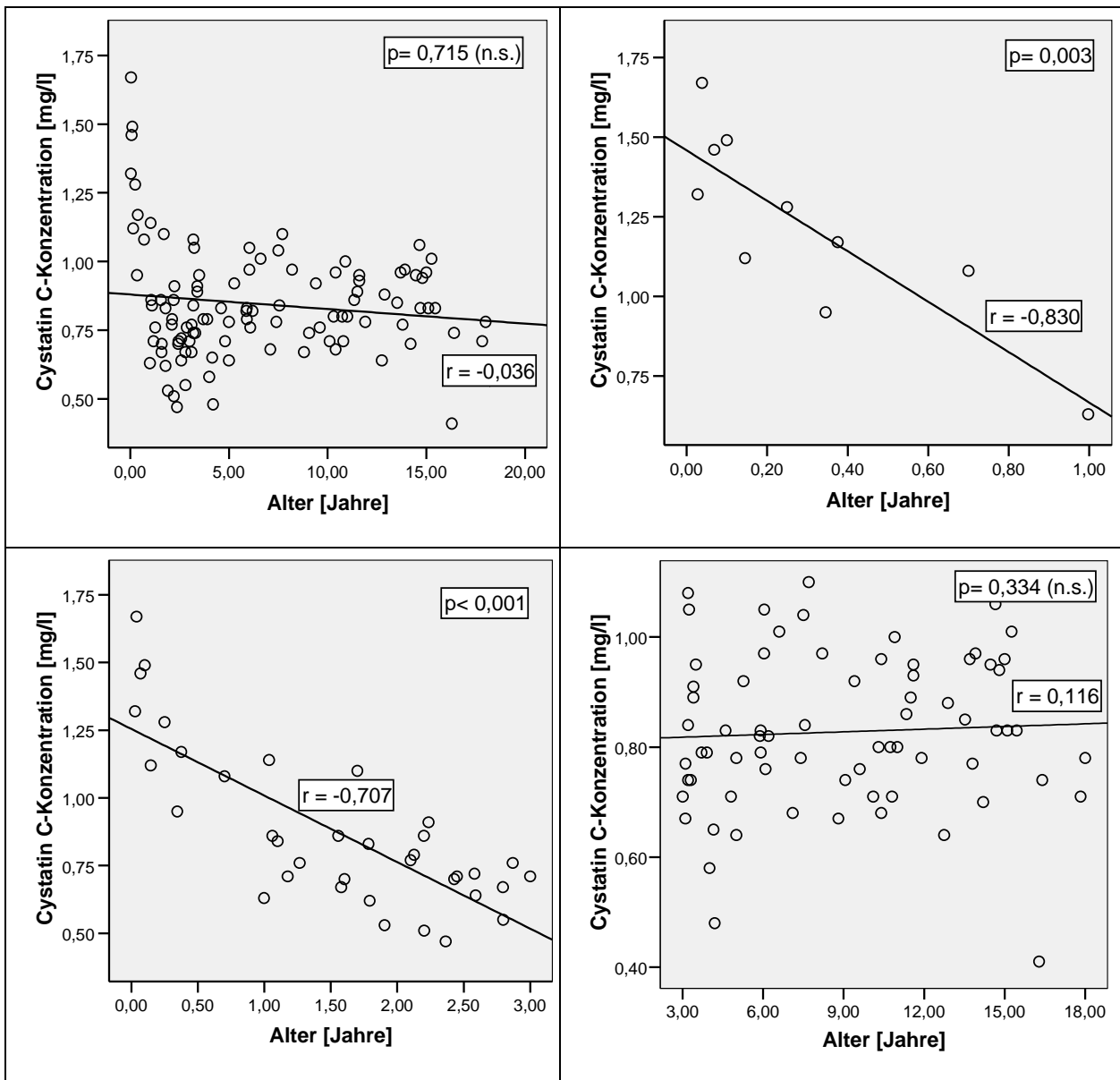


Abbildung 26: Korrelation der Konzentration von Cystatin C in mg/l zum Lebensalter in Jahren, unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ($n = 107$), den unter Einjährigen ($n = 10$), den Kindern bis 3 Jahren ($n = 36$) und den ab Dreijährigen ($n = 71$).

Cystatin C	Alle	< 1 Jahr	≥ 1 Jahr	1 - 3 Jahre	< 3 Jahre	≥ 3 Jahre	3 - 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
ges. Kollektiv	-0,151** (n = 426)	-0,514*** (n = 54)	0,120* (n = 372)	-0,247* (n = 74)	-0,646*** (n = 128)	0,171** (n = 298)	0,150* (n = 208)	-0,006 (n = 90)
Kontrollgruppe	-0,036 (n = 107)	-0,830** (n = 11)	0,222* (n = 96)	-0,456* (n = 25)	-0,707*** (n = 36)	0,116 (n = 71)	0,162 (n = 52)	-0,200 (n = 19)
Patienten	-0,187** (n = 319)							

***p < 0,001

**p < 0,01

*p < 0,05

kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 12: Korrelationen der Konzentration von Cystatin C mit dem Alter in unterschiedlichen Altersstufen bei dem gesamten Kollektiv, der Kontrollgruppe und ausschließlich den Patienten.

3.5.1.2 Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht

In dieser Analyse werden die Daten von 103 Probanden der Kontrollgruppe (Altersverteilung unter 3.1 beschrieben) berücksichtigt. Die 51 männlichen und 52 weiblichen Probanden haben ein durchschnittliches Gewicht von $28,61 \pm 20,21$ kg, eine Größe von $117,98 \pm 34,73$ cm und einen BMI von $17,99 \pm 3,87$ kg/m².

Größe, Gewicht und BMI stehen in keinem signifikanten Zusammenhang zu CC, bezogen auf die gesamte Kontrollgruppe (Tab. 13). Auch wenn man die unter Dreijährigen aus der Beobachtung herauslässt, ist die Korrelation nicht signifikant.

In der Gruppe der Probanden bis 3 Jahre stehen Gewicht und Größe signifikant in Zusammenhang mit der Konzentration von CC im Serum.

Die Rangverteilung der CC-Serumkonzentrationen bei den über-dreijährigen Mädchen oder Jungen unterscheiden sich nicht signifikant von einander.

Kontrollgruppe	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Cystatin C	Alle	-0,005 (n = 101)	0,013 (n = 105)	0,100 (n = 102)
	< 3 Jahre	-0,716** (n = 32)	-0,633** (n = 34)	0,055 (n = 32)
	≥ 3 Jahre	0,206 (n = 69)	0,120 (n = 71)	0,056 (n = 69)

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 13: Korrelation der Konzentration von Cystatin C mit der Größe, dem Gewicht und dem BMI unter Betrachtung der gesamten Kontrollgruppe und der Probanden der Kontrollgruppe über drei Jahre

Kontrollgruppe	Alter	Natrium	Kalium	Kalzium	Chlorid	anorganische Phosphate	Harnstoff	CRP
Cystatin C	≥ 3 Jahre	n = 27	n = 27	n = 27	n = 27	n = 22	n = 26	n = 14
		0,258	0,131	-0,274	0,264	-0,154	0,213	0,008

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 14: Korrelation der Konzentration von Cystatin C mit verschiedenen Elektrolyten, anorganischen Phosphaten, Harnstoff und CRP unter Einbeziehung der Probanden der Kontrollgruppe über drei Jahren.

3.5.1.3 Elektrolyte, Harnstoff, CRP

Bei den Probanden der Kontrollgruppe (unter 3.1 näher beschrieben) sind die folgenden Laborparameter im Durchschnitt im Normbereich: Natrium $137,04 \pm 2,29$ mmol/l, Kalium $4,4 \pm 0,44$ mmol/l, Kalzium $2,41 \pm 0,13$ mmol/l, Chlorid $101,56 \pm 2,76$ mmol/l und Harnstoff $25,07 \pm 7,94$ mg/dl. Nur der Mittelwert des CRP liegt mit $6,8 \pm 14,36$ mg/l über der Norm.

Bei Betrachtung der gesamten Kontrollgruppe zeigen weder Kalium noch Natrium, Chlorid, Kalzium oder anorganische Phosphate, sowie Harnstoff und CRP einen signifikanten Zusammenhang zur Konzentration von CC (Tab. 14).

3.5.2 Beta-2-Mikroglobulin

3.5.2.1 Alter

Die gesamte Gruppe besteht aus 430 Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von $6,78 \pm 5,1$ Jahren. Die Gruppe der Patienten umfasst 321 Kinder und Jugendliche mit einem mittleren Alter von $6,91 \pm 5,11$ Jahren.

Die Probanden der Kontrollgruppe haben ein durchschnittliches Alter von $6,4 \pm 5,08$ Jahren. Sie setzt sich aus 11 Probanden unter einem Jahr ($0,34 \pm 0,32$ Jahre), 37 unter 3 Jahren ($1,5 \pm 0,92$ Jahre) und 72 ab 3 Jahren ($8,91 \pm 4,47$ Jahre).

Die Serumkonzentration von B2MG und das Alter des Gesamtkollektivs stehen betrachtet mit $p < 0,001$ in signifikantem Zusammenhang ($r = - 0,337$) (Tab. 15). Wie auch CC fällt die Konzentration des LMW vor allem im ersten Lebensjahr ab ($r = - 0,473$, $p = 0,001$).

Ab dem dritten Lebensjahr lassen sich keine signifikanten Beziehungen zwischen Alter und B2MG- Konzentration mehr feststellen, weder in der Gesamtheit, noch einzeln im Kindes- oder Jugendalter. In der Gruppe der Patienten korrelieren Alter und die B2MG- Konzentration mit $r = - 0,294$ ($p < 0,001$).

Analysiert man allein die Kontrollgruppe ($n = 101$), so nimmt die B2MG-Konzentration im Serum mit dem Alter ab ($r = - 0,492$, $p < 0,001$) (Abb.27).

Auch hier fällt bei Unterteilung der Untersuchungsgruppe ein starkes Gefälle in den ersten Lebensjahren auf: Im Säuglingsalter sinkt die Konzentration des LMW-Proteins mit $r = - 0,750$ ($p = 0,02$), in den ersten drei Lebensjahren mit $r = - 0,517$ ($p = 0,001$).

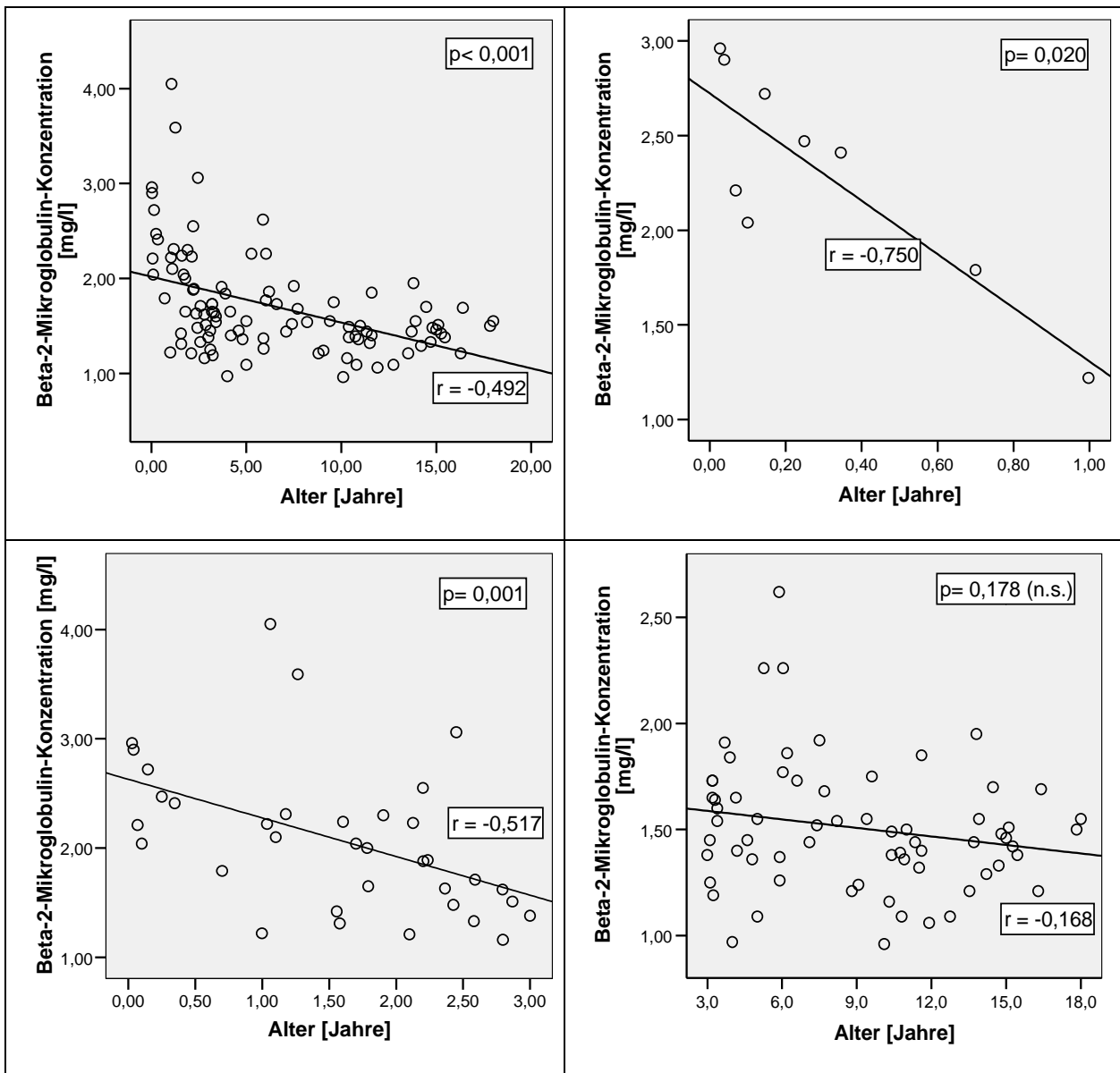


Abbildung 27: Korrelation der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin in mg/l zum Lebensalter in Jahren, unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ($n = 100$), den unter Einjährigen ($n = 9$), den bis Dreijährigen ($n = 35$) und den über Dreijährigen ($n = 65$).

Ab dem dritten Lebensjahr lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und B2MG-Konzentration mehr feststellen.

Die Serumkonzentrationen von B2MG in den ersten drei Lebensjahren unterscheiden sich in ihrer Rangverteilung signifikant von denen ab dem vierten Lebensjahr (Mann-Whitney-U: $p < 0,001$).

Beta-2-Mikroglobulin	Alle	< 1 Jahr	≥ 1 Jahr	1 - 3 Jahre	< 3 Jahre	≥ 3 Jahre	3 - 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
Ges. Kollektiv	-0,337*** (n = 399)	-0,473** (n = 48)	-0,203*** (n = 351)	-0,183 (n = 68)	-0,364*** (n = 116)	-0,093 (n = 283)	-0,107 (n = 197)	0,149 (n = 86)
Kontrollgruppe	-0,492*** (n = 101)	-0,750* (n = 9)	-0,406*** (n = 92)	-0,471* (n = 26)	-0,517** (n = 35)	-0,168 (n = 66)	-0,212 (n = 49)	0,225 (n = 17)
Patienten	-0,294*** (n = 298)							

***p < 0,001

**p < 0,01

*p < 0,05

kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 15: Korrelationen der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin mit dem Alter in unterschiedlichen Altersstufen bei dem gesamten Kollektiv, der Kontrollgruppe und ausschließlich den Patienten.

3.5.2.2 Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht

In dieser Untersuchung werden die Daten von 103 Probanden der Kontrollgruppe (Altersverteilung unter 3.1 beschrieben) berücksichtigt. Die 51 männlichen und 52 weiblichen Probanden haben ein durchschnittliches Gewicht von $28,61 \pm 20,21$ kg, eine Größe von $117,98 \pm 34,73$ cm und einen BMI von $17,99 \pm 3,87$ kg/m².

Die Konzentration des LMW- Proteins korreliert bei Betrachtung der gesamten Kontrollgruppe mit Gewicht, Größe und BMI signifikant (Gewicht: $r = -0,486$, $p < 0,001$; Größe: $r = -0,511$, $p < 0,001$; BMI: $r = -0,336$, $p < 0,001$) (Tab. 16).

Auch bei den Unter-Dreijährigen zeigen sich Größe und Gewicht signifikant voneinander abhängig. In dieser Untergruppe korreliert der BMI nicht signifikant mit der B2MG-Konzentration.

Schließt man die Daten der Kontrollpersonen bis drei Jahren von der Analyse aus, so bestehen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Gewicht oder BMI und B2MG, wohl aber zwischen Größe und B2MG ($r = -0,254$, $p = 0,041$). Dieser Zusammenhang besteht bis zum Jugendalter ($r = -0,33$, $p = 0,022$). Bei den Über-12-Jährigen der Kontrollgruppe lassen sich keine signifikanten Korrelationen mehr feststellen.

Die Rangverteilung der Serumkonzentrationen von B2MG bei Mädchen oder Jungen ab drei Jahren unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Kontrollgruppe	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Beta-2-Mikroglobulin	Alle	-0,511** (n = 97)	-0,486** (n = 100)	-0,336** (n = 97)
	< 3 Jahre	-0,409* (n = 32)	-0,482** (n = 34)	0,007 (n = 32)
	≥ 3 Jahre	-0,254* (n = 65)	-0,205 (n = 66)	-0,190 (n = 65)

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 16: Korrelation der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin mit der Größe, dem Gewicht und dem BMI unter Betrachtung der gesamten Kontrollgruppe und der Probanden der Kontrollgruppe über drei Jahren.

Kontrollgruppe	Alter	Natrium	Kalium	Kalzium	Chlorid	anorganische Phosphate	Harnstoff	CRP
Beta-2-Mikroglobulin		n = 22	n = 22	n = 22	n = 22	n = 19	n = 21	n = 12
	≥ 3	-0,202	0,102	-0,162	-0,118	0,198	0,123	0,111

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 17: Korrelation der Konzentration von Beta-2-Mikroglobulin mit verschiedenen Elektrolyten, anorganischen Phosphaten, Harnstoff und CRP unter Einbeziehung der Probanden der Kontrollgruppe über drei.

3.5.2.3 Elektrolyte, Harnstoff, CRP

Bei den Probanden der Kontrollgruppe (unter 3.1 näher beschrieben) sind die folgenden Laborparameter im Durchschnitt im Normbereich: Natrium $137,04 \pm 2,29$ mmol/l, Kalium $4,4 \pm 0,44$ mmol/l, Kalzium $2,41 \pm 0,13$ mmol/l, Chlorid $101,56 \pm 2,76$ mmol/l und Harnstoff $25,07 \pm 7,94$ mg/dl. Nur der Mittelwert des CRP liegt mit $6,8 \pm 14,36$ mg/l über der Norm.

Bei Betrachtung der über Dreijährigen der Kontrollgruppe lassen sich keine signifikanten Beziehungen zu Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium oder anorganischen Phosphaten, sowie Harnstoff und CRP feststellen (Tab. 17).

3.5.3 Beta-Trace Protein

3.5.3.1 Alter

Die gesamte Gruppe besteht aus 430 Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von $6,78 \pm 5,1$ Jahren. Die Gruppe der Patienten umfasst 321 Kinder und Jugendliche mit einem mittleren Alter von $6,91 \pm 5,11$ Jahren.

Die Probanden der Kontrollgruppe haben ein durchschnittliches Alter von $6,4 \pm 5,08$ Jahren. 11 Probanden sind unter einem Jahr alt ($0,34 \pm 0,32$ Jahre), 51 sind zwischen einem und sechs Jahren alt ($3,04 \pm 1,34$ Jahre) und 47 sechs Jahre und älter ($11,46 \pm 3,36$ Jahre).

Die Konzentration von BTP im Serum und dem Alter der Probanden des gesamten untersuchten Kollektivs zeigen mit $r = -0,409$ einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). Im ersten Lebensjahr besteht keine signifikante Korrelation. Jedoch korrelieren Alter und BTP-Konzentration im Serum bis zum sechsten Lebensjahr signifikant negativ ($r = -0,584$, $p < 0,001$). Erst ab dem sechsten Lebensjahr lässt sich kein signifikanter Zusammenhang mehr feststellen (Tab. 18).

In der Gruppe der Patienten ($n = 282$) korreliert die BTP-Konzentration mit dem Alter signifikant ($r = -0,371$, $p < 0,001$).

BTP und Alter korrelieren über die gesamte Kontrollgruppe hin betrachtet auf dem Niveau $p < 0,001$ signifikant ($r = -0,535$) (Abb. 28). Erst bei Probanden ab sechs Jahren lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und BTP mehr feststellen. Die Serumkonzentration liegt hier im Bereich von $0,70 \pm 0,13$ mg/l. Auch im ersten Lebensjahr gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BTP-Konzentration und dem Säuglingsalter ($r = -0,502$, $p = 0,115$). Die mittlere Serumkonzentration bei Säuglingen beträgt $1,13 \pm 0,17$ mg/l. Bei Kindern im Alter von ein bis sechs Jahren bleibt die Konzentration des LMW-Proteins konstant ($r = -0,220$; $p = 0,137$), im Mittel um $0,79 \pm 0,16$ mg/l. In diesem Lebensabschnitt unterscheiden sich die Ränge der BTP-

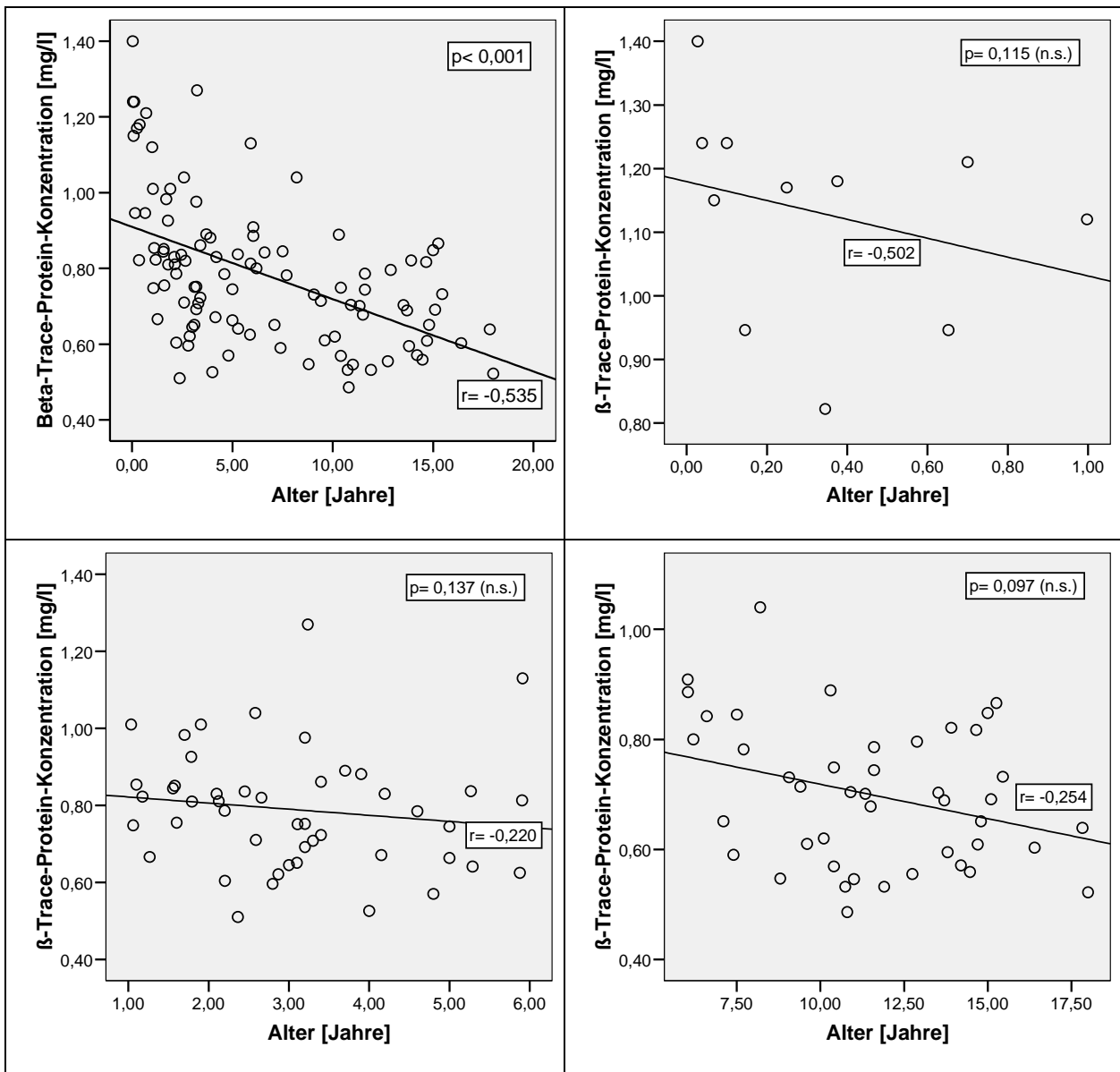


Abbildung 28: Korrelation der Konzentration von Beta-Trace-Protein in mg/l zum Lebensalter in Jahren, unter Berücksichtigung der gesamten Kontrollgruppe ($n = 102$), den unter Einjährigen ($n = 11$), den Kindern im Alter von ein bis sechs Jahren ($n = 47$) und ab einem Alter von sechs Jahren ($n = 44$).

Serumkonzentration aber signifikant sowohl von denen von Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,005$), als auch von den Rängen der BTP-Konzentrationen im Säuglingsalter (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,001$).

Beta-Trace Protein	Alle	< 1 Jahre	≥ 1 Jahre	1 - 6 Jahre	< 6 Jahre	≥ 6 Jahre	6 - 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
ges. Kollektiv	-0,409*** (n = 384)	-0,190 (n = 49)	-0,226*** (n = 335)	-0,312** (n = 105)	-0,584*** (n = 200)	-0,062 (n = 184)	-0,133 (n = 105)	0,014 (n = 79)
Kontrollgruppe	-0,535*** (n = 102)	-0,502 (n = 11)	-0,374*** (n = 91)	-0,220 (n = 47)	-0,514*** (n = 58)	-0,254 (n = 44)	-0,279* (n = 26)	-0,206 (n = 18)
Patienten	-0,371*** (n = 282)							

***p < 0,001

**p < 0,01

*p < 0,05

kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 18: Korrelationen der Konzentration von Beta-Trace Protein mit dem Alter in unterschiedlichen Altersstufen bei dem gesamten Kollektiv, der Kontrollgruppe und ausschließlich den Patienten.

3.5.3.2 Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht

In dieser Analyse werden die Daten von 101 Probanden der Kontrollgruppe (Altersverteilung unter 3.1.3.1 beschrieben) berücksichtigt. Die 51 männlichen und 52 weiblichen Probanden haben ein durchschnittliches Gewicht von $28,61 \pm 20,21$ kg, eine Größe von $117,98 \pm 34,73$ cm und einen BMI von $17,99 \pm 3,87$ kg/m². Untersucht werden zum einen die Gesamtheit der Probanden der Kontrollgruppe und die unter 3.1.3.1 gebildeten Untergruppen (1 bis 6 Jahre, älter als 6 Jahre).

Größe, Gewicht und BMI zeigen jeweils signifikante Korrelationen mit der Konzentration von BTP ($p < 0,001$), schließt man alle Fälle der Kontrollgruppe ein (Tab. 19). In den beiden Untergruppen zeigen sich keine signifikanten Korrelationen mehr für Größe, Gewicht, BMI und der BTP- Konzentration im Serum.

Die Rangverteilung der BTP-Serumkonzentrationen bei den Mädchen oder Jungen, betrachtet jeweils in den Untergruppen, unterscheiden sich nicht signifikant von einander.

Kontrollgruppe	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Beta-Trace Protein	alle	-0,506** (n = 97)	-0,512** (n = 100)	-0,339** (n = 97)
	1-6 Jahre	0,08 (n = 42)	-0,185 (n = 45)	-0,181 (n = 42)
	> 6 Jahre	-0,116 (n = 44)	-0,223 (n = 44)	-0,244 (n = 44)

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05 kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 19: Korrelation der Konzentration von Beta-Trace Protein mit der Größe, dem Gewicht und dem BMI unter Betrachtung der gesamten Kontrollgruppe und der Probanden der Kontrollgruppe über sechs Jahren.

Kontrollgruppe	Natrium	Kalium	Kalzium	Chlorid	anorganische Phosphate	Harnstoff	CRP
	n = 28	n = 29	n = 27	n = 27	n = 23	n = 22	n = 26
Beta-Trace Protein	0,263	-0,139	-0,178	0,069	0,005	0,227	-0,700

***p < 0,001 **p < 0,01 *p < 0,05kein Stern: keine Signifikanz

Tabelle 20: Korrelation der Konzentration von Beta-Trace Protein mit verschiedenen Elektrolyten, anorganischen Phosphaten, Harnstoff und CRP unter Einbeziehung der Probanden der Kontrollgruppe über sechs Jahren.

3.5.3.3 Elektrolyte, Harnstoff, CRP

Bei den Probanden der Kontrollgruppe (unter 3.1.3.1 näher beschrieben) sind die folgenden Laborparameter im Durchschnitt im Normbereich: Natrium $137,04 \pm 2,29$ mmol/l, Kalium $4,4 \pm 0,44$ mmol/l, Kalzium $2,41 \pm 0,13$ mmol/l, Chlorid $101,56 \pm 2,76$ mmol/l und Harnstoff $25,07 \pm 7,94$ mg/dl. Nur der Mittelwert des CRP liegt mit $6,8 \pm 14,36$ mg/l über der Norm.

Es zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Elektrolyten, Harnstoff oder CRP und BTP (Tab. 20).

4. Diskussion

Als Gold-Standard zur Bestimmung der Nierenfunktion gilt neben der Inulin-Clearance die Messung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit radioaktivem Material wie z.B. ^{99m}TC -DTPA (Levey, 1990; Perrone, 1990). Um bei Verlaufskontrollen oder Screeninguntersuchungen invasive und zeitaufwändige Diagnostik zu vermeiden, werden aber im klinischen Alltag nicht-invasive Methoden bevorzugt, um die GFR abzuschätzen: Mit Hilfe der endogenen Kreatininclearance (24-Stunden-Sammelurin) oder Formeln, die die Serumkreatininkonzentration im Serum einbeziehen (MDRD-Formel, Cockcroft-Gault-Formel, Schwartz-Formel bei Kindern). Doch diese Methoden zeigten sich (vor allem bei Kindern) im Vergleich mit invasiven Messungen als sehr ungenau (Apple, 1989; Bostom, 2002; Léger, 2002; Pierrat, 2003). Deshalb wurden zur besseren Quantifizierung der Nierenfunktion neue Parameter, vorwiegend die Low-Molecular-Weight-Proteine (LMW-Proteine) Cystatin C (CC), Beta-2-Mikroglobulin (B2MG) und Beta-Trace Protein (BTP) als mögliche Nachfolger oder Erweiterungen diskutiert (Filler, 1997; Huber, 2005; Star, 2002; Rule, 2002; Steffes, 2006). Auf diesen Überlegungen basierend haben Bouvet et al. eine neue Formel entwickelt, die sowohl Kreatinin als auch CC in die Berechnung mit einschließt (Bouvet, 2006). Grubb et al. veröffentlichten eine Formel ausgehend von CC und einem Pubertätsfaktor (Grubb, 2005). Beide Formeln konnten sich bisher nicht durchsetzen, wahrscheinlich, weil ihre Berechnungen sehr komplex sind.

In dieser Arbeit sollen CC, B2MG und BTP und ihre Bedeutung in der pädiatrischen Nephrologie näher betrachtet werden.

4.1 Korrelationen zwischen der Konzentration der Low-Molecular-Weight-Proteine und extrarenalen Parametern – Ermittlung der Normwerte

Zunächst wurden die Zusammenhänge zwischen dem Alter der Probanden und den drei LMW-Proteinen zum einen an dem gesamten Kollektiv, aber auch getrennt für Patienten und für eine Kontrollgruppe geprüft.

Die Untersuchungen ergeben, dass die Serumkonzentrationen von CC und B2MG ab einem Alter von 3 Jahren konstant bleiben. Bis zu einem Alter von drei Jahren sinken

die Konzentrationen dieser beiden LMW-Proteine, und zwar im ersten Lebensjahr am stärksten. Die BTP-Konzentration fällt ebenfalls im ersten Lebensjahr; für die folgenden Lebensjahre lassen sich in der Untersuchung zwei Plateauphasen feststellen, die sich in ihrer Rangverteilung signifikant unterscheiden: Im Alter von 1 bis 6 Jahren liegt die mittlere Serumkonzentration von BTP um 0,7 mg/l. Ab einem Alter von 6 Jahren beträgt die mittlere Konzentration 0,8 mg/l.

Filler et al. zeigen in ihrer Untersuchung mit Kindern für die 150 Probanden der Kontrollgruppe keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter und den Konzentration für CC, B2MG und BTP (Filler, 2002), ein Ergebnis, das sich mit der vorliegenden Studie nicht deckt.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zu dem Verhalten von CC, also ein starker Abfall im ersten Lebensjahr und ab dem 4. Lebensjahr konstante Serumkonzentration, decken sich mit denen von Harmoinen et al. (2000). Auch Finney et al., Randers et al. und Bökenkamp et al. haben in ihren Untersuchungen einen starken Abfall der Serumkonzentration von CC im ersten Lebensjahr festgestellt. In den folgenden Lebensjahren blieb die Konzentration bei ihnen konstant, was Ergebnisse dieser Studie erst ab einem Alter von drei Jahren bestätigen können (Bökenkamp, 1998; Finney, 2000; Randers, 1999). Fischbach et al. haben in ihrer Studie 98 Kinder, von denen 51 unter 18 Monate alt waren, untersucht. Sie erkennen ebenfalls einen deutlichen Abfall der CC-Konzentration im ersten Lebensjahr und schließen einen weiteren Abfall in den folgenden Lebensjahren nicht aus (Fischbach, 2002). Im Gegensatz dazu beschreiben Knight et al. in ihrer Studie mit Erwachsenen einen Anstieg der CC-Konzentration in zunehmendem Alter (Knight, 2004), ebenso wie Johnston et al. (2004).

Wir können besonders stark sinkende Konzentrationen von B2MG und BTP im ersten Lebensjahr beobachten. Die von B2MG sinkt auch in den folgenden zwei Lebensjahren signifikant, ab einem Alter von drei Jahren ist die Serumkonzentration konstant. Dieser Beobachtung kommen die Ergebnisse Bökenkamp et al. nahe, die einen Abfall der B2MG- sowie der BTP-Konzentration in den ersten zwei Lebensjahren und danach konstante Konzentrationen der beiden LMW-Proteine beschreiben (Bökenkamp, 2007). In vorherigen Analysen konnten u.a. Bökenkamp et al. keine signifikanten Korrelationen von CC und Alter bei Kindern erkennen (Bökenkamp, 1998; Grubb, 2005; Xu, 2006).

Mit Sicht auf diese Untersuchungsergebnisse werden zur Normwertbestimmung von CC und B2MG die Probanden des Kontrollkollektivs in zwei Untergruppen unterteilt: Eine Gruppe mit 35 Probanden bis drei Jahre und eine zweite mit 71 Probanden ab einem Alter von drei Jahren.

Für Kinder ab drei Jahren ließen sich Referenzbereiche der 2,5. und 97,5. Perzentile der Serumkonzentrationen von 0,47 und 1,08 mg/l für CC, sowie 0,97 und 2,38 mg/l für B2MG berechnen. Für die unter Dreijährigen ergeben sich Werte von 0,47 und 1,67 mg/l für CC sowie 1,16 und 4,05 mg/l für B2MG.

Für die Normwertbestimmung von BTP wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt: Es lässt sich für die Kinder ab sechs Jahren ein Referenzbereich von 0,49 bis 1,02 mg/l berechnen. Bei den Probanden von ein bis sechs Jahren liegt die 2,5. Perzentile bei 0,51 mg/l, die 97,5. Perzentile bei 1,24 mg/l. Die Berechnungen der Normwerte der Unter-Einjährigen ergeben einen Referenzbereich von 0,64 bis 1,62 mg/l.

Es gibt mehrere Studien mit unterschiedlichen Probandenzahlen, die insgesamt ähnliche Referenzwerte für CC benennen. Häufig schließen sie jedoch alle Probanden (Filler 1997, 1999) oder alle ab einem Alter von 1 Jahr (Bökenkamp, 1998; Finney, 2000; Randers, 1999) oder ab 2 Jahren (Bökenkamp, 2007) mit in die Analyse ein. Der niedrigste von Filler et al. veröffentlichte Wert für die 2,5. Perzentile liegt bei 0,18 mg/l (1997), der höchste bei 0,7 mg/l von Bökenkamp et al. (1998). Bei der 97,5. Perzentile variieren die Werte von Randers et al. von 0,91 mg/l (1999) bis zu 1,47 mg/l bei Filler et al. (1999). Die hier vorliegenden Werte von 0,47 und 1,08 mg/l als Referenz für CC für Kinder und Jugendliche ab drei Jahren präzisieren den Bereich der bisher vorgeschlagenen Normwerte. Der obere bestimmte Grenzwert für Kinder unter drei Jahren liegt mit 1,67 mg/l etwas höher, was unsere Beobachtung, die CC-Konzentration falle in den ersten Lebensjahren ab, unterstreicht.

Harmoinen et al. beschreiben in ihrer Analyse eine Konstanz der Konzentration von CC ab dem 3. Lebensjahr und berechnen den Normwert (2,5.-97,5. Perzentile) bei 299 Über-Dreijährigen. Sie kommen auf Referenzwerte von 0,51 bis 1,31 mg/l (Harmoinen, 2000) und liegen damit vor allem im oberen Bereich höher als in dieser Studie.

Filler et al. Beschreiben bei einem Kollektiv von Kindern von 0,8-18 Jahren ohne Alterseinschränkung, Referenzwerte für B2MG von 0,361 und 2,27 mg/l (2,5. und 97,5. Perzentile) (1997). Böenkamp et al. stellen für Kinder ab 2 Jahren einen Range von 0,88 bis 2,01 mg/l fest (2007). Die in dieser Studie bestimmten Referenzbereiche für B2MG für Kinder ab drei Jahren liegen mit 0,97 und 2,38 mg/l etwas höher. Die Referenzwerte für Kinder unter drei Jahren sind mit 1,16 bis 4,05 mg/l deutlich größer. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass die B2MG-Konzentration bei Kleinkindern in den ersten drei Lebensjahren fällt.

Milman et al. berechnen in ihrer Analyse Werte für die 5. bzw. 95. Perzentile: 0,925 und 2,202 mg/l (1987).

1975 Gekle et al. diskutieren, dass die Werte von B2MG im Kindesalter denen von Erwachsenen entsprechen (1995). Wir können mit unserer Studie zeigen, dass sich zumindest die B2MG-Konzentrationen von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen (ab 12 Jahren) nicht signifikant von einander unterscheiden.

BTP und seine Funktion als Parameter zur Nierenfunktionsbestimmung wurde vor allem in Bezug auf Kinder noch nicht sehr intensiv beforscht. Allein Böenkamp et al. berechneten als Normwerte die 2,5. und 97,5. Perzentile bei Kindern ab 2 Jahren: 0,43 und 1,04 mg/l (2007). Filler et al. beschreiben als oberen Grenzwert für BTP 1,01 mg/l (2002). Die in dieser Studie bestimmten Normwerte für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren 0,49 bis 1,02 mg/l bestätigen wesentlich den von Böenkamp bestimmten Range (2007). Für die Ein- bis Sechsjährigen liegt der Normbereich mit 0,51 bis 1,24 mg/l dagegen deutlich über den von Böenkamp und Filler beschriebenen. Dies erklärt sich durch die oben diskutierten zwei Plateauphasen der BTP-Konzentration, die von $0,789 \pm 0,155$ mg/l bei Kindern von 1-6 Jahren auf $0,699 \pm 0,128$ mg/l bei Kindern ab 6 Jahren sinkt.

Die Analyse des Zusammenhangs der Konzentration der drei LMW-Proteine von Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) ergibt keine signifikanten Korrelationen bei Probanden ab einem Alter von 3 Jahren. Nur B2MG ist mit einer Korrelation von -0,254 signifikant abhängig von der Größe. Die Unter-Dreijährigen zeigen jeweils signifikante Abhängigkeiten zwischen B2MG und BTP und allen drei Parametern. Dies lässt sich damit

erklären, dass Größe und Gewicht mit dem Alter korrelieren. Auch der BMI wird bei Kleinkindern anders bewertet als bei größeren Kindern und Erwachsenen (Kromeyer, 2001).

Diese Ergebnisse decken sich mit bisherigen Beobachtungen. Bökenkamp et al. und Xu et al. weisen in ihren Studien von CC keinen signifikanten Zusammenhang mit Größe und Gewicht nach (Bökenkamp, 1998; Xu, 2006). Schuck et al. schließen ein Zusammenwirken von der CC-Konzentration und dem BMI aus (2003). Donadio et al. beschreiben in ihrer Untersuchung keine Korrelationen zwischen B2MG bzw. CC und Gewicht oder Größe (2001).

Wie auch in den Studien von Bökenkamp et al., Donadio et al. und Gekle et al. konnte in dieser Arbeit keine Abhängigkeit der LMW-Protein-Konzentrationen vom Geschlecht des Probanden festgestellt werden (Bökenkamp, 1998; Donadio, 2001; Gekle, 1975).

Der Zusammenhang von Elektrolytkonzentrationen oder von Harnstoff mit der Konzentration von einem der drei LMW-Proteine ist bisher nicht untersucht worden. Die vorliegende Analyse zeigt, dass keine Zusammenhänge bestehen.

Da B2MG besonders auch Teil des MHC -Komplex (Major Histocompatibility Complex, ein Oberflächenantigen) der Lymphozyten ist, hängt seine Serumkonzentration maßgeblich von der Aktivität des Immunsystems ab (Forman, 1982). Außerdem wird eine Verbindung von leicht erhöhter Konzentration von CRP als allgemeinem Entzündungsparameter mit erhöhten Konzentrationen von CC diskutiert: Unter anderem Johnston et al. und Knight et al. haben hier statistisch signifikante Zusammenhänge festgestellt (Bökenkamp, 2006; Johnston, 2004; Knight, 2004). Ein Erklärungsmodell der Zusammenhänge zwischen CC-Konzentrationserhöhungen und erhöhtem CRP könnte auf dem von Hanson und Berne beschriebenen Vorgang beruhen (2004): Bei Atherosklerose ist ein inflammatorischer Prozess in der Gefäßwand erkennbar. Das Immunsystem ist stets leicht aktiviert und in Folge auch das CRP leicht erhöht. Weil eine chronische Nierenerkrankung häufig mit Atherosklerose einhergeht, könnte die beobachtete Korrelation von CC- und CRP-Erhöhungen indirekt von der Entzündungsreaktion an den Gefäßen herühren (Bökenkamp, 2006).

In dieser Untersuchung können jedoch keine signifikanten Zusammenhänge von CRP und CC, B2MG oder BTP festgestellt werden. Damit werden die Ergebnisse von Randers et al. bestätigt, die in ihrer Untersuchung von nierengesunden Kindern keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration von CC bei Kindern mit oder ohne Infekt (klinisches Erscheinungsbild bzw. Aufnahmediagnose) erkennen konnten (Randers, 1999). Allerdings wurden diese Parameter bei den Teilnehmern der vorliegenden retrospektiven Studie auch nicht immer mitbestimmt, so dass diese Untersuchung in Anbetracht der vorliegenden Studien mit größeren Fallzahlen wiederholt werden müsste.

4.2 Veränderung von Kreatinin, Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein bei verschiedenen Nierenerkrankungen

Bisher wurde meist untersucht, ob die Konzentrationen der drei LMW-Proteine Cystatin C (CC), Beta-2-Mikroglobulin (B2MG) und Beta-Trace Protein (BTP) grundsätzlich mit einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate korrelieren oder ob sie bei bestimmten (nicht unbedingt primär nephrologischen) Krankheitsbildern von Vorteil für die Nierenfunktionsmessung sind: Pham-Huy et al. haben die Bestimmung der GFR bei Patienten mit Spina bifida untersucht und konnten dabei zeigen, dass CC für diese Patientengruppe einen signifikant besseren Indikator der Nierenfunktion darstellt als Kreatinin oder BTP: Sie verglichen die mit ^{99m}Tc DTPA bestimmte Nierenfunktion mit den Serumkonzentrationen von Kreatinin, CC und BTP, sowie mit der geschätzten GFR nach Schwartz. Im Patientenkollektiv ließen sich keine Korrelationen von Kreatininkonzentration und Schwartz-Formel mit der mit ^{99m}Tc DTPA bestimmten Clearance feststellen, wohl aber mit den Serumkonzentrationen von CC und BTP. Hierbei zeigte sich CC dem BTP überlegen (Pham-Huy, 2003).

Hirawa et al. untersuchten Patienten mit essentiellm Hypertonus und beobachteten, dass die BTP-Serumkonzentration in dieser Gruppe signifikant erhöht war (bei Normoalbuminurie und ohne bekanntem Nierenleiden) und sich bei zusätzlicher, zunehmender Einschränkung der GFR weiter erhöhte (2002).

Herget-Rosenthal et al. stellten fest, dass bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen die Serumkonzentration von CC eineinhalb Tage vor der von Kreatinin anstieg, was

dazu führte, dass früher interveniert werden konnte. Diese Ergebnisse zeigten sich unabhängig von der Ursache des Nierenversagens (2004).

Diese Beobachtung sollen in dieser Studie näher beleuchtet werden. Es werden die Zusammenhänge der LMW-Protein-Konzentrationen mit einzelnen bestimmten Erkrankungen der Niere und des Harntraktes betrachtet, die häufig bei Kindern vorkommen, um Vor- oder Nachteile der Parameter bei einer bestimmten Grunderkrankung zu erkennen. Um andere die Konzentration beeinflussende Faktoren auszuschließen, wurden nur Patienten ab drei Jahren (CC und B2MG) bzw. ab sechs Jahren (BTP) in die Analyse mit einbezogen, also die Gruppe, deren Serumkonzentrationen, wie oben diskutiert, unabhängig vom Alter konstant bleiben.

60 Kinder mit Einnierigkeit wurden untersucht. Hier zeigt sich CC als der sensitivste Parameter. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests zeigt, dass eine erhöhte CC-Konzentration signifikant auf eine Einnierigkeit hinweist. Auch bei B2MG, Kreatinin und der Kreatininclearance nach Schwartz treten signifikant mehr erhöhte Serumkonzentrationen bei Patienten als bei Probanden der Kontrollgruppe auf. Im direkten Vergleich schneidet CC mit einem Wert für Cramers V von 0,338 am besten ab. Nur die BTP-Konzentration zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe, wenn auch die ROC-Analyse das beste Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität für diesen Parameter erbringt (AUC= 0,767). Das Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität liegt für die Kinder ab drei Jahren bei CC mit einer AUC von 0,736 deutlich über der von Kreatinin (AUC=0,538). Die ROC-Analyse zeigt für diese Gruppe, dass bei einer CC-Konzentration ab 1,1 mg/l, also nach dem in dieser Studie bestimmten Referenzbereich gerade eine Erhöhung der Serumkonzentration, die Spezifität, eine Einnierigkeit von einem nierengesunden Probanden zu unterscheiden, bei 100% liegt.

Bei der Analyse von 18 Kindern mit Glomerulonephritis können keine signifikanten Unterschiede von erhöhten gegenüber normwertigen Konzentrationen von BTP oder Kreatinin festgestellt werden. Jedoch stehen die nominale Erhöhung von B2MG sowie CC sowie eine Erniedrigung des Kreatininclearance nach Schwartz in signifikantem Zusammenhang mit der Glomerulonephritis. Im Vergleich der Werte für Cramers V schnei-

det B2MG mit 0,373 besser ab, als CC mit 0,308 oder die geschätzte Kreatininclearance nach Schwartz mit 0,307.

Gekle et al. untersuchten 15 Kinder mit Glomerulonephritis, stellten allerdings keine signifikante Erhöhung von B2MG im Serum oder im Urin fest (1975).

Die ROC-Analyse mit einer AUC von 0,463 zeigt, dass die Sensibilität der GFR-Schätzung, eine Glomerulonephritis zu demaskieren, sehr gering ist. Ähnliches gilt für CC mit einer AUC von 0,420 oder B2MG mit einer AUC von 0,587. Außerdem muss hier bedacht werden, dass die Glomerulonephritis eine entzündliche Erkrankung ist, somit die Leukozytenproduktion angeregt wurde. Wie bereits im Zusammenhang mit CRP diskutiert, ist B2MG Bestandteil eines MHC-Komplexes, eines Oberflächenantigens das besonders auf Leukozyten exprimiert wird. Ein B2MG-Anstieg im Serum in Entzündungssituationen unabhängig von der Nierenfunktion wird diskutiert (Bökenkamp, 2006; Forman, 1982). Insofern ist bei diesem Untersuchungsergebnis zu hinterfragen, welche Ursache die B2MG-Erhöhung bei Patienten mit Glomerulonephritis, vor allem ohne akutem oder chronischem Nierenversagen, hat.

Die Untersuchung mit 22 Patienten mit Mikro- oder Makrohämaturie ergibt, dass keine signifikanten Konzentrationsveränderungen von CC, B2MG, BTP oder Kreatinin in Zusammenhang mit der Hämaturie stehen. Mit einer AUC von 0,637 ist das Verhältnis von Sensibilität zu Spezifität zur Demaskierung des Symptoms bei Patienten mit Hämaturie für die geschätzte Kreatininclearance nach Schwartz am besten. Allerdings ist die Testung von Urinproben deutlich einfacher und schneller.

Tomlinson et al. beschrieben 1997 einen Anstieg der B2MG-Konzentration im Urin bei Kindern mit steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (NS) (1997). In dieser Studie wurden 19 Kinder ab einem Alter von drei Jahren mit Nephrotischem Syndrom im rezidivfreien Intervall untersucht. Es kann kein signifikanter Anstieg der Serumkonzentrationen eines der drei LMW-Proteine, von Kreatinin oder ein Abfall der geschätzten Kreatininclearance nach Schwartz festgestellt werden. Die AUC von Kreatinin war mit 0,607 am größten. Allerdings wurde nicht zwischen steroidsensiblen oder steroidresistentem Nephrotischem Syndrom unterschieden.

Auch Gekle et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der B2MG-Konzentration und NS, ebenfalls ohne signifikantes Ergebnis (1975). Bökenkamp et al. begleiteten fünf Kinder mit steroidsensiblen NS während der Behandlungsphase. Zu Beginn hatte keines der Kinder erhöhte Konzentrationen von CC oder B2MG (unter Bezug auf andere Normwerte als die dieser Arbeit). Die B2MG-Konzentrationen fielen jedoch unter einer täglichen Therapie mit Cortison signifikant ab, um unter Reduktion der Therapie wieder anzusteigen. Die CC-Konzentration zeigte keine Veränderung unter Steroidtherapie (2002). Im Gegensatz dazu beschreiben Pöge et al. eine Steroidabhängigkeit der Serumkonzentration von CC bei nierentransplantierten Patienten. In ihrer Studie zeigt BTP keine Reaktion auf Steroidtherapie (2005).

In dieser Arbeit wurde der Verlauf der Konzentrationen der drei LMW-Proteine und Kreatinin eines Patienten mit nephrotischem Syndrom über einen Behandlungszeitraum von vier Jahren aufgezeichnet. Dieser Längsschnitt bestätigt die in der Querschnittsanalyse erhaltenen Untersuchungsergebnisse: Keiner der vier Parameter überschreitet die obere Normgrenze (mit Ausnahme eines Ausreißers, der wahrscheinlich auf einen Messfehler zurückzuführen ist), BTP und vor allem Kreatinin bewegen sich im Gegenteil im Bereich der unteren Normgrenze.

Die Studie mit 20 Kindern mit Proteinurie ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der nominalen Erhöhung der CC-Konzentration und einer Eiweißausscheidung. Die anderen beiden LMW-Proteine zeigen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Erhöhung der Serumkonzentrationen und Proteinurie. Die ROC-Analyse weist für Kreatinin die größte AUC (= 0,713) auf, d.h. dieser Parameter weist mehr als zufällig auf einen Defekt der Niere hin, der sich durch Proteinurie darstellt. Für CC, B2MG und BTP liegen die AUC nahe an der 0,5-Marke, d.h. sie unterscheiden einen Kranken nur zufällig von einem Gesunden.

Es gibt keine Studien, die ausschließlich das Symptom Proteinurie als möglichen Einflussfaktor für LMW-Protein-Erhöhlungen untersuchen. Aksum et al. beobachten in ihrer Studie 68 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, der oft eine Nierenfunktionseinschränkung mit Proteinurie hervorruft. Sie beschreiben eine signifikante Erhöhung von B2MG- und CC-Konzentrationen im Serum der Patienten. Die Konzentration von CC war bei den Patienten, die außerdem eine Mikroalbuminurie aufwiesen, zusätzlich erhöht, so

dass sie sich signifikant von der von Diabetikern mit Normoalbuminurie unterschied (2004). Die Tatsache, dass sich die CC-Konzentration bei Proteinurie erhöht, kann in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Kobota et al. untersuchten ebenfalls Typ-2-Diabetiker. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit Makroalbuminurie aber ohne bekannter Nierenerkrankung die BTP-Serumkonzentration erhöht war, die von Kreatinin nicht (2004). In der vorliegenden Studie kann nicht gezeigt werden, dass diese Konzentrationserhöhungen allein durch die Proteinurie zu erklären sind, sondern es muss festgestellt werden, dass es bei Typ-2-Diabetikern noch andere Faktoren geben muss, die die Serumkonzentration von B2MG und BTP beeinflussen.

Krankheiten der ableitenden Harnwege tangieren die Nierenfunktion nicht direkt. Dies geschieht eher sekundär, z.B. durch Refluxnephropathien oder Harnstau. Da Funktionsstörungen der ableitenden Harnwege bei Kindern jedoch häufig vorkommen, wurden 75 Kinder mit Störungen im Harntransportsystem ohne bekannte Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen unterteilt: 44 Kinder mit Stenosen der ableitenden Harnwege, 31 mit vesiko-ureteralem Reflux (VUR).

Nolte et al. berichten in ihrer Studie über fetale Nierenfunktionsschätzung von einem Kind mit urogenitalen Anomalien, das erhöhte B2MG-Werte im Nabelschnurblut aufwies und im späteren Verlauf eine Niereninsuffizienz entwickelte (1991). Diese Beobachtung kann in dieser Analyse nicht nachvollzogen werden. Weder B2MG noch BTP zeigen eine signifikant von der Harntransportstörung abhängige Erhöhung der Konzentration. Für CC, Kreatinin und die Kreatininclearance nach Schwartz ergeben sich jedoch signifikante Ergebnisse im Chi-Quadrat-Test. Mit einem Cramer's V-Index von 0,233 (Stenose) für CC und 0,211 (Stenose) bzw. 0,252 (VUR) für Kreatinin fallen die Zusammenhänge zwar nicht stark, aber signifikant aus. Die Kreatininclearance nach Schwartz zeigt bei der Gruppe der Patienten mit Stenosen der ableitenden Harnwege keine signifikanten Veränderungen, für die Gruppe der Patienten mit VUR ist der Vergleichswert Cramers V mit 0,300 aber am höchsten ($p < 0,01$). Die AUC für CC bei VUR liegt mit 0,754 genau in der Mitte zwischen Zufall (50%) und 100% Signifikanz und Spezifität (Kreatinin: AUC = 0,434), höher als die der Kreatininclearance nach Schwartz (AUC = 0,274). Mit 0,620 bei Stenosen ist das Verhältnis nicht so gut, aber immer noch besser als das von

Kreatinin ($AUC = 0,599$). Diese Ergebnisse bedeuten, dass es doch Beeinträchtigungen der Nierenfunktion bei den Patienten mit Funktionsstörungen der ableitenden Harnwege gegeben haben muss. Erklärungsansätze für eine nichtrenale Ätiologie der Erhöhung von CC und Kreatinin lassen sich in dieser Kohorte nicht finden.

Unterstützt wird diese These durch Corrao et al. mit ihrer Studie mit 72 gesunden Kindern unter drei Jahren, sowie 72 Kindern mit Harntrakt-Malformationen im gleichen Alter (2006). Sie beschreiben eine stärkere Korrelation der CC-Konzentration mit der ^{99m}Tc DTPA als von Serumkonzentrationen von Kreatinin oder Schätzungen der GFR nach der Schwartz-Formel. Noch deutlicher zeige sich dieses Ergebnis bei den Patienten, bei denen gleichzeitig eine Nierenfunktionseinschränkung bekannt sei (Corrao, 2006).

In der Darstellung des Verhaltens der Serumkonzentrationen der drei LMW-Proteine und Kreatinin über vier Jahre bei einem Patienten mit Nierenzysten sind die Konzentrationen von BTP und CC auf 140-160%, mit steigender Tendenz, erhöht. Die B2MG-Konzentration bewegt sich um 120% des oberen berechneten Referenzwertes von 2,38 mg/l. Die Kreatininkonzentration liegt im Normbereich.

Die Querschnittuntersuchung von 14 Kindern ab drei Jahren mit Nierenzysten (davon 3 Patienten mit Zystennieren) kann diese Beobachtung nicht bestätigen. Weder eines der LMW-Proteine noch Kreatinin sind bei Patienten mit Nierenzysten signifikant erhöht. Nur die Kreatininclearance nach Schwartz zeigt sich bei dem Krankheitsbild signifikant erniedrigt. Die ROC-Analyse weist mit einer AUC von 0,448 allerdings keinen deutlichen diagnostischen Nutzen auf. Die Tendenz der o.g. Längsschnitt-Beobachtung lässt sich aber auch hier feststellen: Die größte Fläche unter der ROC-Kurve für Kinder mit Nierenzysten ab drei Jahren hatte CC ($AUC = 0,632$), für Kinder ab sechs Jahren BTP ($AUC = 0,732$).

Für alle untersuchten nephrologischen Erkrankungen und Symptomkomplexe im Kindesalter lässt sich sagen, dass nach dieser Untersuchung die Bestimmung der Serumkonzentrationen von CC und BTP zum Erkennen oder als Verlaufskontrolle bei bestimmten Krankheitsbildern als geeignete Alternative zum Serum-Kreatinin genutzt werden können.

Beta-2-Mikroglobulin zeigt bei keiner der untersuchten Krankheiten einen überzeugenden Vorteil gegenüber den anderen Parametern. Wie auch John et al. kann keine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten in der Bestimmung der Konzentration von B2MG gesehen werden. Bei John et al. schneide im Gegenteil Serum-Kreatinin im Screening signifikant besser ab als das LMW-Protein (2003).

Bei den Krankheitsbildern mit Nierenfunktionsstörungen, wo keiner der Parameter incl. Kreatinin eine signifikante Erhöhung aufweist, ist stets Kreatinin in der ROC-Analyse der Parameter mit der größten Güte.

4.3 Veränderung von Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Trace Protein in unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Des weiteren wurde in dieser Arbeit das Verhalten der Konzentrationen von CC, B2MG und BTP in unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) untersucht: GFR <15 ml/min/1,73m² (CNI V°), GFR 15-30 ml/min/1,73m² (CNI IV°), GFR 30-60 ml/min/1,73m² (CNI III°), GFR 60-90 ml/min/1,73m² (CNI II°) und GFR >90 ml/min/1,73m². In der nephrologischen Ambulanz der Kinderklinik Bonn wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mithilfe der Formel nach Schwartz berechnet (1976/1986):

$$GFR [ml/min/1,73m^2] = k * \text{Körperlänge [cm]} / \text{Serumkreatininkonzentration [mg/dl]}$$

mit k = 0,55 für Mädchen, sowie Jungen vor der Pubertät

und k = 0,70 für ältere Jungen.

In der Literatur gibt es Studien wie die von Léger et al., die große Mängel in der Schätzung der GFR gerade bei Kindern sehen (Léger, 2002; Pierrat, 2003). Unter anderem haben Hellerstein et al. und Lankisch et al. versucht, neuere Formeln auf Basis des Kreatinins zur präziseren Bestimmung der GFR zu erstellen, jedoch ohne nachhaltigem Erfolg (1992; 2006). Seikaly et al. beschreiben in ihrer Untersuchung die Grenzen der Nierenfunktions-Abschätzung nach Schwartz: Die Formel überschätze die glomeruläre Filtrationsrate insbesondere, je niedriger sie sinke, so dass in den Bereichen stark eingeschränkter Nierenfunktion die Sensitivität der Schwartz-Formel unzureichend sei (Seikaly, 1996).

Nichts desto trotz wurde die Schwartz-Formel in unterschiedlichen Studien als beste Methode zur Abschätzung der Nierenfunktion bei Kindern bestätigt (Filler, 1999; Haenggi, 1999; Zappetelli, 2007): Schwartz et al. weisen darauf hin, dass die Konstante k am besten durch jede Klinik selbst bestimmt werden sollte, je nach Messmethode des Kreatinins. Auch sie finden keine Alternative zur ursprünglichen Schwartz-Formel (Counahan, 1976; Schwartz, 1987; Schwartz, 1992). Mattman et al. kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Schwartz-Formel die Schätzungs-Methode mit der größten Genauigkeit bei gleichzeitig geringer Komplexität der Berechnung darstelle (2006).

Aus diesen Gründen wird an der Universitätskinderklinik Bonn und in dieser Arbeit die Schwartz-Formel zur Schätzung der Nierenfunktion bei Kindern trotz aller Zweifel weiterhin als Gold-Standard angewandt, um eine invasive Diagnostik zu vermeiden.

Dunn et al. zweifeln an der generellen Eignung von Kreatinin als Parameter für die Nierenfunktionsabschätzung, da es in höheren Konzentrationen seinen extrarenalen Abbau durch die Kreatinkinase induziert (1997). Shemesh et al. sehen die diagnostischen Grenzen von Kreatinin darin, dass es bei verschlechterter GFR vermehrt ausgeschüttet bzw. gebildet werde (1985). Da in der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Bonn nur wenige Patienten in den Stadien CNI IV° und CNI V° behandelt werden, wurden für diese Analyse die Patienten mit einer $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in einer Gruppe zusammengefasst. Trotzdem sind die Ergebnisse dieser Gruppe mit sieben Probanden nur eingeschränkt beurteilbar. Es ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen der drei LMW-Proteine und der glomerulären Filtrationsrate, jedoch unterscheiden sich die Rangverteilungen der Parameter in dieser Gruppe z.T. hoch signifikant (CC) von denen der Gruppe der Patienten mit CNI III° ($30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Aus der Analyse der Box plots lässt sich schließen, dass die Serumkonzentrationen der drei LMW-Proteine, aber vor allem von B2MG und BTP, bei geringer Nierenfunktion extrem ansteigen können (CC auf 500-750% des oberen Normwertes, B2MG auf 700-1200% und BTP auf 600-1300%). Der große Range könnte aber auch der geringen Probandenzahl geschuldet sein, da die Ergebnisse hierbei sehr anfällig für Ausreißer werden.

Bei niedrigsten GFR halten Filler et al. CC zugute, dass es die Nierenfunktion nicht überschätze, im Gegensatz zu Schätzungen mit Serumkreatinin (2003). Hofmann et al.

sowie Melegos et al. sehen in BTP einen guten Parameter bei dialysepflichtigen Patienten, da sich die stark erhöhte LMW-Serumkonzentration nicht durch die Blutwäsche beeinflussen lasse (Hofmann, 1997; Melegos, 1999).

Da in dieser Studie die GFR auf Basis des Kreatinins geschätzt wurde, um eine invasive Nierenfunktionsmessung bei den Kindern zu umgehen, können diese Untersuchungsergebnisse nur insoweit bestätigt werden, als dass hier ein deutlicher Anstieg aller drei LMW-Proteinkonzentrationen bei stark verminderter GFR festgestellt wird.

Bei der Untersuchung der Gruppe von Patienten mit einer GFR von 30-60 ml/min/1,73m² (CNI III^o) unterscheiden sich alle Rangverteilungen hoch signifikant von denen der Patienten mit CNI II^o. Jedoch steht nur die Konzentration von B2MG in signifikantem Zusammenhang mit der Kreatininclearance nach Schwartz im Bereich von 30-60 ml/min/1,73m².

Xu et al. stellten fest, dass CC bei einer GFR von 50-80 ml/min/1,73m² eine signifikant höhere Sensitivität besitze als Kreatinin (2006). Donadio et al. stellten ähnliches für B2MG fest (2001) und beschreiben weiterhin, dass obwohl B2MG- und Kreatininkonzentrationen mit abnehmender GFR stärker fallen, CC bei einer GFR von 40-60 ml/min/1,73m² die stärkere Korrelation zur tatsächlichen GFR aufweise als die beiden anderen Parameter. Da in der vorliegenden Studie die GFR nach der Schwartz-Formel geschätzt wird, die von der Kreatininkonzentration abhängig ist, kann zu dieser Beobachtung direkt keine Aussage gemacht werden. Allerdings wird festgestellt, dass der Umfang der Erhöhung der Serumkonzentrationen bei allen LMW-Proteinen in etwa gleich war, auf 200 bis 400% des oberen Normwertes.

Bei den Patienten mit CNI II^o (GFR 60-90 ml/min/1,73m²) liegt allein der Median und damit mehr als 50% der Werte von CC oberhalb der oberen Normwertgrenze. Als einziger Parameter lässt sich bei CC eine signifikante Korrelation zur GFR feststellen.

Khyse-Anderson et al. stellen fest, dass CC und die GFR weiterhin auch bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion (GFR >90 ml/min/1,73m²) signifikant miteinander korrelieren (1994). Daher wurden in dieser Untersuchung die Serumkonzentrationen der LMW-Proteine mit der GFR nach Schwartz über 90 ml/min/1,73m² korreliert. Es ergibt sich ein

signifikanter Zusammenhang bei der Analyse der gesamten nierengesunden Gruppe. Um eine genauere Betrachtung durchführen zu können, wurde diese nierengesunden Probanden in Gruppen zu jeweils 20 ml/min/1,73m² unterteilt, es ergab sich aber kein für den klinischen Alltag relevantes Ergebnis.

Zusätzlich wurde jedoch die Rangverteilung der einzelnen Serumkonzentrationen zwischen den verschiedenen Gruppen geprüft, mit dem Ergebnis, dass sich die Ränge von CC und B2MG der Probanden mit einer GFR von 90-110 ml/min/1,73m² signifikant von denen mit einer GFR von 110-130 ml/min/1,73m² unterscheiden. Mit dem gleichen Test kann für B2MG ein ähnliches Ergebnis zwischen der CNI II° und einer GFR von 90-110 ml/min/1,73m² berechnet werden, ein Bereich, in dem sich die Ränge der Konzentrationen für CC und BTP nicht signifikant unterscheiden. Somit kann die Beobachtung von Khyse-Anderson bestätigt werden, dass CC auch bei Nierengesunden mit der GFR korreliert. Die Unterschiede in den Rangverteilungen der Serumkonzentrationen von CC und B2MG weisen darauf hin, dass die Konzentrationen der beiden LMW-Proteine bereits reagieren und ansteigen, bevor die Schätzung der GFR nach Schwartz ansteigt. Dieser Grenzbereich sollte in einer weiteren Studie mit exakten Methoden zur GFR-Bestimmung überprüft werden.

In der Literatur zeigen sich divergente Meinungen bzgl. der diagnostischen Möglichkeiten von CC: John et al. sehen in der CC-Bestimmung keine Verbesserung, da seine Konzentration eine große intraindividuelle Varianz aufweise und daher selbst als Verlaufsparemeter ungeeignet scheine (2003). Stickle et al., Herget-Rosenthal et al. und Krieser et al. können in ihren Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der GFR-Einschätzung durch Serumkreatinin und CC feststellen (Stickle, 1998; Herget-Rosenthal, 1992; Krieser, 2002). Mit dieser Studie können die Ergebnisse von Priem et al. (1999, 2002) und Solichova et al. (2006) bestätigt werden, dass CC dem BTP überlegen ist, zumal seine Anwendung nach den hier berechneten Normwerten einfacher ist als die des BTP.

Als Ergebnis dieser Studie werden die Aussagen von Dharnidharka et al. (2002), Kilpatrick et al. (2006) und Laterza et al. unterstützt: CC ist dem Kreatinin in der Diagnostik vorzuziehen, auch wenn seine Ergebnisse noch nicht optimal sind (Laterza, 2002).

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit analysierten wir die im Rahmen einer diagnostischen Blutuntersuchung bestimmten Nierenfunktionsparameter Cystatin C (CC), Beta-2-Mikroglobulin (B2MG) und Beta-Trace Protein (BTP) im Vergleich zu Kreatinin und der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Schwartz. In die Studie mit eingeschlossen wurden 321 Patienten (130 w., 191 m.) der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Bonn, durchschnittliches Alter $6,91 \pm 5,11$ Jahre (0,3 -19,42 Jahre), mit einer mittleren Kreatininclearance nach Schwartz von $131,31 \pm 49,02$ ml/min/1,73m² (2,71 –326,7 ml/min/1,73m²), mittlere CC-Konzentration von $1,12 \pm 0,85$ mg/l (0,16 -11,7 mg/l), B2MG $2,28 \pm 4,28$ mg/l (0,15 -68,5 mg/l), BTP $1,14 \pm 1,96$ mg/l (0,15 -30,7 mg/l). Als Kontrollgruppe fungierten 111 sicher nierengesunde Patienten (55 w., 56 m.), $6,40 \pm 5,08$ Jahre alt (min. 0,03, max. 18 Jahre). Sie wiesen eine mittlere Kreatininclearance nach Schwartz von $143,39 \pm 33,04$ ml/min/1,73m² (58,15 –256,04 ml/min/1,73m²) auf; die Konzentration von CC betrug im Mittel $0,83 \pm 0,14$ mg/l (0,41 –1,67 mg/l), die von B2MG $1,5 \pm 0,3$ mg/l (0,96 –4,05 mg/l) und BTP bei $0,62 \pm 0,16$ mg/l (0,86 –1,4 mg/l).

.

Ziel der Arbeit war es, Konzentrationsveränderungen der drei Low-Molecular-Weight-Proteine (LMW-Proteine) im Laufe des Kindes- und Jugendalters zu erkennen, ihre mögliche Abhängigkeit von nicht-renalen Einflüssen abzugrenzen und im Folgenden Normwerte zu errechnen. Außerdem sollte ihr Verhalten bei häufigen Nierenerkrankungen des Kindesalters, sowie in unterschiedlichen Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz (CNI) näher beleuchtet werden.

Wie B2MG bleibt die CC-Serumkonzentration bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr konstant. Für dieses Kollektiv ergaben sich Normwerte der 2,5. bzw. 97,5. Perzentilen von 0,47-1,08 mg/l für CC, sowie 0,97-2,38 mg/l für B2MG.

Die BTP-Konzentration fällt im ersten Lebensjahr, um dann eine erste konstante Plateauphase im Alter von ein bis sechs Jahren und eine zweite, niedrigere, ab dem siebten Lebensjahr aufzuweisen. Für Kinder ab sechs Jahren berechneten wir Normwerte von 0,49-1,02 mg/l, für die Ein- bis Sechsjährigen 0,51-1,24 mg/l.

CC setzte sich u.a. im Vergleich des Verhaltens der Serumkonzentrationen der drei LMW-Proteine und Kreatinin bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen von Kindern

über drei Jahren durch. Nur bei der Glomerulonephritis zeigte sich B2MG als Parameter mit besserem Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität. Kinder mit vesikoureteralem Reflux ohne zusätzlicher bekannter Beeinträchtigung der Nierenfunktion zeigten eine signifikante Erhöhung von CC bei normwertigem Kreatinin. Die Ätiologie dieses Konzentrationsanstiegs bleibt unbekannt.

Das Maß der Erhöhung aller drei LMW-Proteine lässt Rückschlüsse auf das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) bzw. auf die GFR zu: So weisen Kinder mit einer $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (CNI IV°+V°) eine Erhöhung aller drei LMW-Protein-Konzentrationen auf über 500-700% der von uns errechneten Normwerte auf, Werte zwischen 200-400 % des oberen Referenzbereiches finden sich bei Patienten mit einer GFR von $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (CNI III°). Im Stadium CNI II° ($60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) zeigt nur noch die CC-Konzentration eine leichte Erhöhung über die Normwerte. Sicher ist, dass CC im GFR-Bereich von $90\text{-}110 \text{ ml/min/1,73m}^2$ früher ansteigt, als die Schätzung der GFR nach Schwartz sinkt.

Weitere Studien mit einer exakten Bestimmung der GFR (z.B. Inulinclearance) sollten durchgeführt werden. Auch sollte das Verhalten der drei LMW-Proteine im Säuglings- und Kleinkindalter noch einmal näher beleuchtet werden.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass CC für Kinder ab drei Jahren ein guter neuer Parameter zum Screening sowie zur Verlaufskontrolle der Nierenfunktion ist, während sich B2MG und BTP nur in Sonderfällen gegen CC oder die GFR nach Schwartz durchsetzen konnten. Allein für Kinder zwischen einem und sechs Jahren könnte BTP mit den gesonderten Normwerten als zusätzlicher Parameter für jüngere Kinder in Betracht kommen.

6. Anhang

Anhang 1:

Kreatininnormwerte des Instituts für Klinisches Chemie und Pharmakologie der Universitätsklinik Bonn aus (<http://www.meb.uni-bonn.de/klinbiochem/laborbuch/k/kreatinin.htm>)

Kreatinin

Material	Serum						
Laborbereich	KBC-Zentrallabor, Tel. 0228/287-15106						
Termin	tgl. 24 h						
bitte beachten	Bei grenzwertigen oder leicht erhöhten Kreatinin-Werten sind folgende Untersuchungen sinnvoll: Kreatinin-Clearance, Cystatin C, SDS-Dskelektrophorese im Urin, Urinzytologie, Keimnachweis. Bis zu einer Einschränkung der GFR auf 50% finden sich normale Kreatinin-Werte.						
DKGNT-Punkte	40						
DKGNT-Nummer	3585.H1						
Methode							
Referenzbereich	Sex	von	bis	Alter	von	bis	Einheit
	M/W	0	29	Tage	0,5	1,2	mg/dl
	M/W	1	11	Monate	0,4	0,7	mg/dl
	M/W	1	3	Jahre	0,4	0,7	mg/dl
	M/W	4	6	Jahre	0,5	0,8	mg/dl
	M/W	7	9	Jahre	0,5	0,9	mg/dl
	M/W	10	12	Jahre	0,5	1	mg/dl
	M/W	13	15	Jahre	0,5	1,2	mg/dl
	M/W	16	99	Jahre	0,5	1,4	mg/dl

7. Literaturverzeichnis

1. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990; 268: 287-294
2. Akaoka K, White RH, Raafat F. Human glomerular growth during childhood: a morphometric study. *J Pathol.* 1994;173:261-268
3. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N, Habif S, Kumanlioğlu K, Bayindir O. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112: 195-200
4. Apple FS, Benson P, Abraham PA, Rosano TG, Halstenson CE. Assessment of renal function by inulin clearance: comparison with creatinine clearance as determined by enzymatic methods *Clin. Chem.* 1989; 35: 312-314
5. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 125-129
6. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C – A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-881
7. Bökenkamp A, Franke I, Schlieber M, Düker G, Schmitt J, Buderus S, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Beta-trace protein--a marker of kidney function in children: "Original research communication-clinical investigation". *Clin Biochem.* 2007; 40:969-975
8. Bökenkamp A, Herget-Rosenthal S, Bökenkamp R. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1223-1230
9. Bökenkamp A, van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of Corticosteroid Therapy on Serum Cystatin C and β 2-Mikroglobulin Concentrations. *Clin Chem* 2002; 48: 1123-1126
10. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2140–2144
11. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chate-

- lut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1299-1306
12. Broyer M, Chantler C, Donckerwolcke R, Ehrich JHH, Rizzoni G, Schärer K. The paediatric registry of the European Dialysis and Transplant Association: 20 years' experience. *Pediatr Nephrol* 1993; 17: 758-763
 13. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation: *Nephron Physiol* 2003; 94: 19-27
 14. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875–878
 15. Corrao AM, Lisi G, Di Pasqua G, Guizzardi M, Marino N, Ballone E, Lelli Chiesa P. Serum Cystatin C as a Reliable Marker of Changes in Glomerular Filtration Rate in Children with Urinary Tract Malformations. *Journal of Urology* 2006; 175: 303-309
 16. Curhan G. Cystatin C: A marker of Renal function or something more?. *Clin Chem* 2005; 51: 293-294
 17. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 221-226
 18. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Donadio E, Giordani R. Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate--preliminary results. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 32: 1099-1104
 19. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, β 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24: 835-842
 20. Dunn SR, Gabuzda GM, Superdock KR, Kolecki RS, Schaedler RW, Simenhoff ML. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: Timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. *Am. J. Kidney*;1997: 72–77
 21. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula?. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-985
 22. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JHH, Jung K. Are Cystatin C and β 2-Mikroglobulin

Better Markers than Serum Creatinine for Prediction of a Normal Glomerular Filtration Rate in Pediatric Subjects? Clin Chem 1997; 43: 1077-1080

23. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. Clin Chem 2002; 48: 729-736
24. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. Pediatr Nephrol 1999; 13: 501-505
25. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price C. Initial evaluation of Cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). Clin Chem 1997; 43: 1016-1022
26. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JME, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and other children. Arch Dis Child 2000; 82: 71-75
27. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergère V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. Pediatr Nephrol. 2002; 17: 104-106
28. Forman DT. Beta-2 microglobulin--an immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. Ann Clin Lab Sci. 1982; 12: 447-452
29. Gekle D, Kult J, Hüttig H, Heidland A. Z Kinderheilkd. 1975; 119: 293-298
30. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clin Nephrol 1992; 38: 20-27
31. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple Cystatin C-Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt Prediction Equations for Children. Clinical Chemistry 2005; 51: 1420-1431
32. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. Acta Med Scand 1985; 5: 499-503
33. Haenggi MH, Pelet J, Guignard JP. Estimation of glomerular filtration rate by the formula $GFR = K \times T/P_c$. Arch Pediatr. 1999; 6: 165-172

34. Hansson GK, Berne GP. Atherosclerosis and the immune system. *Acta Paediatr Suppl.* 2004; 93: 63-69
35. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for Cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 105-108
36. Hellerstein S, Alon U, Warady BA. Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 507-511
37. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115–1122
38. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 97-102.
39. Hirawa N, Uehara Y, Yamakado M, Toya Y, Gomi T, Ikeda T, Eguchi Y, Takagi M, Oda H, Seiki K, Urade Y, Umemura S. Lipocalin-type prostaglandin d synthase in essential hypertension. *Hypertension.* 2002; 39: 449-454
40. Hoffmann A, Nimtz M, Conradt HS. Molecular characterization of beta-trace protein in human serum and urine: a potential diagnostic marker for renal diseases. *Glycobiology.* 1997; 7: 499-506.
41. Huber A, Risch L. Recent Development in the Evaluation of Glomerular Filtration Rate: is there a place for β -Trace?. *Clin Chem* 2005; 51: 1329-1330
42. John GT, Fleming JJ, Talaulikar GS, Selvakumar R, Thomas PP, Jacob CK. Measurement of renal function in kidney donors using serum cystatin C and beta(2)-microglobulin. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40: 656-658
43. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindbäck J, Stridsberg M, Larsson A, Venge P, Wallentin L. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem.* 2004; 37: 210-216
44. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 7: 1535-1539
45. Kilpatrick E, Keevil B, Addison GM. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C?. *Arch Dis Child* 2006; 82: 499-502

46. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416-1421
47. Kobata M, Shimizu A, Rinno H, Hamada C, Maeda K, Fukui M, Saito K, Horikoshi S, Tomino Y. Beta-trace protein, a new marker of GFR, may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal.* 2004; 18: 237-239
48. Krieser D, Rosenberg AR, Kainer G, Naidoo D. The relationship between serum creatinine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: a pilot study. *Pediatr Transplant.* 2002; 6: 392-395
49. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Geller F, Ziegler A, Geiß HC, Hesse V, v. Hippel, Jaeger U, Johnsen D, Kiess W, Korte W, Kunze D, Menner K, Müller M, Niemann-Pilatus A, Remer Th, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Hebebrand J. Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001; 149: 807-818
50. Kyhse-Anderson J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle-Enhanced Turbidimetric Method, Is a Better Marker than Serum Creatinine for Glomerular Filtration Rate. *Clin Chem* 1994; 40:1921-1926
51. Lankisch P, Wessalowski R, Meisonneuve P, Haghu M, Hermesen D, Kram C M. Serum Cystatin C Is a Suitable Marker for Routine Monitoring of Renal Function in Pediatric Cancer Patients, Especially of Very Young Age. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:767-772
52. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate?. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 699–707
53. Léger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 903–907
54. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 167–184
55. Levey AS, Stevens LA, Hostetter T. Automatic Reporting of Estimated Glomerular Filtration Rate—Just What the Doctor Ordered. *Clin Chem* 2006; 52: 2188 – 2193

56. Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney Int.* 1979; 16: 251-270
57. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, Barron J, Lemmey A. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 712-719
58. Maesaka JK, Palaia T, Fishbane S, Ragolia L. Contribution of prostaglandin D2 synthase to progression of renal failure and dialysis dementia. *Semin Nephrol.* 2002; 22:407-414
59. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Secombe DW, Hurley RM, White CT. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:487-496
60. Melegos DN, Grass L, Pierratos A, Diamandis EP. Highly elevated levels of prostaglandin D synthase in the serum of patients with renal failure. *Urology.* 1999; 53:32-37
61. Milman N, Gutteberg TJ. Serum beta-2-microglobulin in healthy children. *Pediatr Hematol Oncol.* 1987; 4: 157-161
62. Morris MC, Allanby CW, Toseland P, Haycock GB, Chantler C. Evaluation of a height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate. *Arch Dis Child* 1982; 57: 611-615
63. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995; 47: 312-318
64. Nolte S, Mueller B, Pringsheim W. Serum β 1-microglobulin and β 2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 573-577
65. Olafsson I. The human cystatin C gene promoter: functional analysis and identification of heterogeneous mRNA. *Scand J Clin Lab Investig* 1995; 55: 597-607
66. Olsson JE, Link H, Nosslin B. Metabolic studies on 125 I-labelled β -trace protein, with special reference to synthesis within the central nervous system. *J. Neurochem.* 1973; 21: 1153-1159
67. Perrone RD. Means of clinical evaluation of renal disease progression. *Kidney Int*

Suppl 1992; 36: 26-32

68. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts [Review]. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953
69. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am.J.Kidney Dis.* 1990; 16: 224–235
70. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol.* 2003; 169: 2312-2315
71. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, Mallie JP. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 2003; 64: 1425-1436
72. Pistor K, Olbing H, Schärer K. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany. 1. Epidemiology, modes of treatment, survival. *Clin Nephrol* 1985; 23: 272-277
73. Pöge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr H-U, Sauerbruch T, Woitas RP. β -Trace Protein is an alternative marker for Glomerular filtration rate in renal transplantation patients. *Clin Chem* 2005; 51: 1531-1533
74. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Pranav S, Conradt HS, Jung K. β -Trace Protein in Serum: a New Marker of Glomerular Filtration Rate in the Creatinine-Blind Range. *Clin Chem* 1999; 45: 567-568
75. Priem F, Althaus H, Jung K, Sinha P. Beta-trace protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2001; 47: 2181
76. QuaSi-Niere, 2007: Bericht 2005/2006. http://www.quasi-niere.de/download/berichte/de/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf
77. Rainey PM. Automatic Reporting of Estimated Glomerular Filtration Rate—Jumping the Gun?. *Clin Chem* 2006; 52: 2184-2187
78. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference Interval For Serum Cystatin C in Children. *Clin Chem* 1999; 45: 1856-1858
79. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate

- estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399-405
80. Schaefer F, Wingen AM, Hennicke M, Rigden S, Mehls O. Growth charts for pre-pubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol*. 1996; 10: 288-293.
 81. Schärer K, Müller-Wiefel DE. Dialyse im Kindesalter. In: Franz ME, Hörl WH, Hrsg. *Blutreinigungsverfahren*. Stuttgart: Thieme, 1997: 390-406
 82. Schärer K, Reiss U, Mehls O, Gretz N, Möhring K, Müller-Wiefel DE, Wingen AM. Changing pattern of chronic renal failure and renal replacement therapy in children and adolescents: A 20 year single centre study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 166-171
 83. Schück O, Teplan V, Jabor A, Stolova M, Skibova J. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 146-151
 84. Schwartz GJ. Does kL/P_{Cr} estimate GFR, or does GFR determine k? *Pediatr Nephrol*. 1992; 6: 512-515
 85. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590
 86. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease; *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839-1848
 87. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58: 259-263
 88. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant Jr B. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of Glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 709-711
 89. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838
 90. Solichova P, Novackova L, Ochmanova R, Stejskal D. Assessment of serum β -Trace Protein measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum Cystatin C. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech*

- Repub 2006; 150: 83-84
91. Star R, Hostetter T, Hortin GL. New marker for kidney disease. *Clin Chem* 2002; 48: 1375-1376
 92. Steffes MW. Estimating GFR From Cystatin C in Serum: Seeking to Enhance Its Clinical Application. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 842-843
 93. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44: 1334-1338
 94. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996; 56: 409-414
 95. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, Asano Y. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol.* 1997; 48: 104-108
 96. Tomlinson PA, Dalton RN, Hartley B, Haycock GB, Chantler C. Low molecular weight protein excretion in glomerular disease: a comparative analysis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 285-290
 97. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou A, Sakellariou G. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin-C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 2004; 36: 1757-1759
 98. Wassner SJ, Baum M. Chronic renal failure: Physiology and management. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Hrsg. *Pediatric nephrology*, 4th edn. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 1155-1182
 99. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll G. Estimating Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplantation: A Comparison between Serum Creatinine and Cystatin C-Based Methods. *Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3763-3770
 100. Winberg J, Bollgren I, Källén G, Möllby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am.* 1982; 29: 801-814
 101. Xu H, Lu Y, Teng D, Wang J, Wang L, Li Y. Assessment of glomerular filtration rate

in renal transplant patients using serum cystatin C. *Transplant Proc* 2006; 38: 2006-2008

102. Zappitelli M, Joseph L, Gupta IR, Bell L, Paradis G. Validation of child serum creatinine-based prediction equations for glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 272-281

8. Danksagung

Im Laufe einer Doktorarbeit kommt man immer wieder an Punkte, an denen man feststellt, dass man der Hilfe Dritter bedarf. An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen herzlichen Dank aussprechen.

Bei Herrn Dr. Ingo Franke möchte ich mich für die Betreuung der Doktorarbeit bedanken. Neben seinen Anregungen und Ideen, ohne welche die Arbeit nicht in dieser Form entstanden wäre, gab er mir die Gelegenheit meine eigenen Vorstellungen zu entwickeln und umzusetzen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Lentze als Doktorvater für seine freundliche Korrektur der Arbeit, vor allem aber für die spontane Ermöglichung der mündlichen Prüfung.

Herrn PD Dr. Christian Rudlowski danke ich für die ebenso prompte Abnahme der zweiten mündlichen Prüfung, Herrn Prof. Dr. Rainer Düsing für das Zweitgutachten.

Herrn Tobias Höller danke ich für die Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung.

Den Dank an meine Eltern und Schwestern habe ich Ihnen gegenüber oft genug geäußert, sei jedoch hier erneut erwähnt. Vor allem mein Vater stand mir in inhaltlichen Fragen und ihrer statistischen Formulierung mit Rat und Tat beiseite.

Ich rechne es allen meinen Freunden hoch an, dass sie mich während der Hoch- und Tiefpunkte dieser Arbeit moralisch unterstützt und vor allem noch ausgehalten haben. Dies gilt besonders für Stefan Haneder.

Zuletzt (damit es alle lesen) möchte ich zwei Menschen für die Unterstützung und positiven Worte in scheinbar ausweglosen Situationen danken, die mir und dieser Arbeit eigentlich nie verpflichtet waren: Schwester Ulla Aberfeld und Frau Ariane Cieslak.